

Aus dem Institut für gerichtliche Medizin und
Kriminalistik der Universität Erlangen-Nürnberg

Direktor: Prof. Dr. Dr. E. Weinig

THALLIUM IM URIN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
zu Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Karin Hinrichs
aus Bielschowitz / OS.

Erlangen 1972

1972 # 450

Aus dem Institut für gerichtliche Medizin und
Kriminalistik der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. Dr. E. Weinig

Thallium im Urin

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
zu
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Karin Hinrichs
aus Bielschowitz / OS.

Erlangen 1972

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen - Nürnberg.



Dekan: Prof. Dr. G. Koch

Referent: Prof. Dr. Dr. E. Weinig

Tag der mündlichen Prüfung: 4. 7. 1972

I.	Einleitung	1
II.	Die Entwicklung der	2
III.	Die Entwicklung der	3
IV.	Die Entwicklung der	4
V.	Die Entwicklung der	5
VI.	Die Entwicklung der	6
VII.	Die Entwicklung der	7
VIII.	Die Entwicklung der	8
IX.	Die Entwicklung der	9
X.	Die Entwicklung der	10

Gewidmet meiner lieben Mutter

1.	Die Entwicklung der	11
2.	Die Entwicklung der	12
3.	Die Entwicklung der	13
4.	Die Entwicklung der	14
5.	Die Entwicklung der	15
6.	Die Entwicklung der	16
7.	Die Entwicklung der	17
8.	Die Entwicklung der	18
9.	Die Entwicklung der	19
10.	Die Entwicklung der	20
11.	Die Entwicklung der	21
12.	Die Entwicklung der	22
13.	Die Entwicklung der	23
14.	Die Entwicklung der	24
15.	Die Entwicklung der	25
16.	Die Entwicklung der	26
17.	Die Entwicklung der	27
18.	Die Entwicklung der	28
19.	Die Entwicklung der	29
20.	Die Entwicklung der	30
21.	Die Entwicklung der	31
22.	Die Entwicklung der	32
23.	Die Entwicklung der	33
24.	Die Entwicklung der	34
25.	Die Entwicklung der	35
26.	Die Entwicklung der	36
27.	Die Entwicklung der	37
28.	Die Entwicklung der	38
29.	Die Entwicklung der	39
30.	Die Entwicklung der	40
31.	Die Entwicklung der	41
32.	Die Entwicklung der	42
33.	Die Entwicklung der	43
34.	Die Entwicklung der	44
35.	Die Entwicklung der	45
36.	Die Entwicklung der	46
37.	Die Entwicklung der	47
38.	Die Entwicklung der	48
39.	Die Entwicklung der	49
40.	Die Entwicklung der	50
41.	Die Entwicklung der	51
42.	Die Entwicklung der	52
43.	Die Entwicklung der	53
44.	Die Entwicklung der	54
45.	Die Entwicklung der	55
46.	Die Entwicklung der	56
47.	Die Entwicklung der	57
48.	Die Entwicklung der	58
49.	Die Entwicklung der	59
50.	Die Entwicklung der	60
51.	Die Entwicklung der	61
52.	Die Entwicklung der	62
53.	Die Entwicklung der	63
54.	Die Entwicklung der	64
55.	Die Entwicklung der	65
56.	Die Entwicklung der	66
57.	Die Entwicklung der	67
58.	Die Entwicklung der	68
59.	Die Entwicklung der	69
60.	Die Entwicklung der	70
61.	Die Entwicklung der	71
62.	Die Entwicklung der	72
63.	Die Entwicklung der	73
64.	Die Entwicklung der	74
65.	Die Entwicklung der	75
66.	Die Entwicklung der	76
67.	Die Entwicklung der	77
68.	Die Entwicklung der	78
69.	Die Entwicklung der	79
70.	Die Entwicklung der	80
71.	Die Entwicklung der	81
72.	Die Entwicklung der	82
73.	Die Entwicklung der	83
74.	Die Entwicklung der	84
75.	Die Entwicklung der	85
76.	Die Entwicklung der	86
77.	Die Entwicklung der	87
78.	Die Entwicklung der	88
79.	Die Entwicklung der	89
80.	Die Entwicklung der	90
81.	Die Entwicklung der	91
82.	Die Entwicklung der	92
83.	Die Entwicklung der	93
84.	Die Entwicklung der	94
85.	Die Entwicklung der	95
86.	Die Entwicklung der	96
87.	Die Entwicklung der	97
88.	Die Entwicklung der	98
89.	Die Entwicklung der	99
90.	Die Entwicklung der	100
91.	Die Entwicklung der	101
92.	Die Entwicklung der	102
93.	Die Entwicklung der	103
94.	Die Entwicklung der	104
95.	Die Entwicklung der	105
96.	Die Entwicklung der	106
97.	Die Entwicklung der	107
98.	Die Entwicklung der	108
99.	Die Entwicklung der	109
100.	Die Entwicklung der	110



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548610_0027

Inhaltsverzeichnis

=====

	Seite
I. <u>Einleitung</u>	5
II. <u>Problemstellung</u>	6
III. <u>Das Thallium</u>	8
A. <u>Vorkommen</u>	8

B. <u>Normaler Thalliumgehalt im menschlichen Gewebe</u>	8

C. <u>Letaldosen von Thalliumsalzen</u>	11

1. <u>beim Menschen</u>	11
2. <u>bei Tieren</u>	
IV. <u>Die Thalliumvergiftung im Tierversuch</u>	13
A. <u>Allgemeines</u>	13

B. <u>Die Thalliumausscheidung im Urin</u>	13

C. <u>Therapieversuche</u>	20

1. <u>mit Komplexbildnern</u>	20
2. <u>mit Preußisch-Blau</u>	25
3. <u>mit Kalium</u>	31
4. <u>Nephrokalzinose bei Gaben von Natriumphos-</u>	
<u>phaten</u>	31
D. <u>Die Histologie der Nieren</u>	33

V. <u>Die Thalliumausscheidung bei der menschlichen</u>	
<u>Vergiftung</u>	38
A. <u>Allgemeines</u>	38

B. <u>beim Erwachsenen</u>	39

C. <u>im Kindesalter (unter Berücksichtigung der</u>	
<u>Therapie)</u>	67
D. <u>in der Schwangerschaft</u>	76

	Seite
VI. <u>Einfluß der Therapie auf die Thalliumausscheidung</u>	79
A. <u>Einfluß der Komplexbildner</u>	79
B. <u>Einfluß von Kaliumchlorid</u>	96
C. <u>Behandlung mittels extrakorporaler Hämodialyse</u>	99
VII. <u>Die letale Thalliumvergiftung</u>	102
A. <u>In Nieren und Harn gefundene Thalliumwerte</u>	102
B. <u>Makroskopische und mikroskopische Veränderungen in den Nieren</u>	103
VIII. <u>Diskussion</u>	108
IX. <u>Zusammenfassung</u>	
X. <u>Literaturverzeichnis</u>	

I. Einleitung

Entdeckt wurde Thallium (Tl) durch W. C r o o k e s im Jahre 1861. Dieses weitverbreitete Schwermetall hatte vor seiner Reindarstellung keine toxikologische Bedeutung. Im Periodischen System der Elemente gehört es in die dritte Hauptgruppe (Bor - Aluminium - Gruppe). Mit der Ordnungszahl 81 steht es in der Horizontalreihe neben Quecksilber (80) und Blei (82). Das Atomgewicht beträgt 204,39. In seinen Verbindungen tritt es 1- und 3-wertig auf. Im für die menschlichen Vergiftungen wichtigen Thalliumsulfat (Tl_2SO_4) ist es 1-wertig. Die charakteristische grüne Tl-Linie im Spektrogramm befindet sich bei 535,05 mm (S c h e d i f k a 1969).

Der Siedepunkt von Thallium liegt bei $1700^{\circ}C$, der Schmelzpunkt bei $301^{\circ}C$ (B ö h m e 1941).

Thallium wird aus Schwefelkies und Bleirückständen gewonnen (B u s c h k e 1928). Thallium wurde etwa seit 1900 zu den verschiedenen Zwecken verwandt. So wurde es früher zur Herstellung optisch wichtiger Gläser und zur Fertigung von Feuerwerkskörpern benutzt (B u s c h k e 1928). Thallium als Rattengift ist seit 1920 in Gebrauch (G r u n f e l d 1964). 1929 wurden von der IG Farben Leverkusen die thalliumhaltigen Präparate Zeliopaste und Zeliokörner zur Schädlingsbekämpfung auf den Markt gebracht (S c h e d i f k a 1963). Eine Tube Zeliopaste enthielt ca. 28 g Paste mit 2,1 bis 2,8 % Thalliumsulfat, das entspricht 0,59 - 0,78 g Thalliumsulfat und 0,472 - 0,584 g reinem Thallium (H a b e r d a 1928). S c h n e i d e r (1929) gab den Thalliumgehalt einer Zeliopastentube (28 g) mit 0,68 g an. Nach Untersuchungen, welche S c h e e (1928) angestellt hat, enthalten Zeliokörner, bei einem Schachtelinhalt von ca. 25 g, im Mittel 1,58 - 1,60 % Thalliumsulfat, entsprechend 1,28 - 1,29 % reinem Thallium (S c h n e i d e r 1935). Umgerechnet entspräche das einem Thalliumsulfatgehalt von 0,352 - 0,337 g.

Zu therapeutischen Zwecken wurde das Thallium etwa seit dem Ausgang des 19. Jahrhunderts verwendet. Die ältesten Angaben findet man in Arbeiten von S a b o u r a u d (1897) und R i c h e t (1899), sowie G i o v a n n i n i (1899). Man verwandte Thallium als Therapeutikum bei Favus, Mikrosporie und Trichophytie (B u s c h k e 1928), zur Epilation. Die Homöopathen nahmen es treu ihrem Grundsatz "similia similibus" zur Förderung des Haar-

wuchses (H e n n i n g 1960). Thallium fand außerdem Eingang in die Therapie der Syphilis, des Krebses, der Ruhr (H e n n i n g 1960), der Gicht, der Gonorrhoe, der Dysenterie (G r u n f e l d 1964) und wurde als Thallium-Azetat zur Bekämpfung des Nachtschweißes von Phthisikern verwandt. (O r m e r o d 1928). Zeliopaste und Zeliokörner wurden bald ein beliebtes Mord- und Selbstmordgift, führten zu versehentlichen Vergiftungen aber auch bei therapeutischer Anwendung zu Vergiftungssymptomen, in mehreren Fällen sogar zum Tode. B u s c h k e (1928) beschäftigte sich mit der chronischen Thalliumvergiftung experimentell seit 1900. H a b e r d a (1928) dürfte der erste gewesen sein, der eine Thalliumvergiftung richtig diagnostizierte. In einer Arbeit von B u s c h k e , P e i s e r und K l o p s t o c k (1926) sind typische Symptome der Thalliumvergiftung beschrieben worden.

Heute sind Vergiftungen mit Thallium nur scheinbar seltener geworden, einmal weil es ganz aus der Therapie verschwunden ist, zum anderen weil zur Ratten- und Mäusebekämpfung jetzt häufiger Dicumarinpräparate verwendet werden. Auf Giftschein sind jedoch Zeliopaste und Zeliokörner nach wie vor im Handel erhältlich. Darum kommt es heute immer noch zu Vergiftungen mit thalliumhaltigen Rattengiften.

II. Problemstellung

=====

Solange thalliumhaltige Präparate zur Schädlingsbekämpfung im Handel sind, wird das Thallium auch wegen seiner Giftigkeit eine Rolle in der forensischen Medizin spielen. Die Symptome einer solchen Vergiftung sind bekannt und in vielen Publikationen beschrieben (S c h e d i f k a 1969). Dennoch wird das Erscheinungsbild der Thalliumvergiftung sehr oft verkannt. Durch die rasche und zuverlässige qualitative Bestimmung von Thallium im Urin könnte in kürzester Zeit eine Verdachtsdiagnose bestätigt oder verworfen werden; durch eine genaue fortlaufende quantitative Thalliumbestimmung im Harn können erstens Rückschlüsse auf die meist unbekannten Faktoren wie Zeitpunkt und Menge der Thalliumaufnahme gezogen und somit der Schweregrad der Vergiftung bestimmt und zweitens die Wirksamkeit der angewandten Therapie verfolgt werden.

Das Ziel dieser Arbeit war es, unter Verwendung der Angaben in

der Literatur Aufzeichnungen und Daten zusammenzustellen, um den Verlauf der Thalliumausscheidung im Urin sowohl im Tierversuch als auch bei der menschlichen Vergiftung aufzuzeigen.

Außerdem sollte untersucht werden, welche Komplexbildner bzw. anderen therapeutischen Maßnahmen die Thalliumausscheidung beeinflussen. Letztlich interessierten die histologischen Veränderungen an den Nieren bei der Thalliumintoxikation.

III. Das Thallium

=====

A. Vorkommen

Thallium ist ein "regelmäßig vorhandenes Spurenelement" (Geilmann et.al. 1960). Die äußere Erdkruste enthält nach Mason (1962) $0,6 \cdot 10^{-6}$ g Tl/g und nach Shaw (1952) $1,3 \cdot 10^{-6}$ g Tl/g. Thallium kommt in der Asche der Runkelrübe, im Traubensaft, in der Cichorienwurzel, im Tabak, im Buchenholz und in Tangpflanzen vor. Geilmann et.al. (1960) fanden es in Kopfsalat, Rotkohl, Grünkohl, Lauch, Endivien, Klee, Wiesenheu, Rübenblättern und Kartoffelkraut in einer Konzentration zwischen 8 und 125 ng/g Trockensubstanz. Weiterhin fanden sie regelmäßig Thallium in Haaren, Hufen und Klauen von Tieren (4 bis 60 ng/g Trockensubstanz) und auch in den menschlichen Haaren (durchschnittlich 16 ng Tl/g), in den Fingernägeln (durchschnittlich 51 ng Tl/g) und im Harn (0,05 bis 0,10 ng Tl/ml). Tabak enthält zwischen 24 und 100 ng Tl/g Trockengewicht (Geilmann et.al. 1960). Eschenauer und Neeb (1960) ermittelten in verschiedenen Ingelheimer Weinsorten und Traubensaft Thalliumkonzentrationen zwischen 56 und 684 ng/l.

B. Normaler Thalliumgehalt im menschlichen Gewebe

Goenechea und Sellier (1967) bestätigten, daß Thallium ein natürlicher Bestandteil des menschlichen Körpers sei. Die gefundenen Werte betrugen bei ihnen 0,1 bis 0,6 µp/kp Organ. Es wurden aber auch Werte von 1,0 - 3,0 µp/kp gefunden.

Weinig und Zink (1967) ermittelten die Thalliumkonzentrationen in den verschiedenen Organen des menschlichen Körpers an 2 Leichen. Diese lagen bei der ersten Leiche zwischen 0,15 und 9,69 ng/g und bei der zweiten Leiche zwischen 0,51 und 15,80 ng/g. Die folgende Tabelle 1 ist der Arbeit von Weinig und Zink (1967) entnommen; die Tl-Bestimmung wurde massenspektrometrisch durchgeführt. Weinig und Zink (1967) fanden im Gegensatz zu Geilmann et.al. (1960) in den Nägeln durchschnittlich nur 2,6 ng/g und im Haar durchschnittlich 10 ng/g. In den Nieren war ein relativ hoher Thalliumspiegel zu finden, was wieder ein Hinweis auf die Ionenform des Thalliums und eine wesentliche Ausscheidung durch dieses Organ ist, zumal im Urin regelmäßig Thallium vorhanden war

Leiche Nr.

Organe	1	2	3	4	5	6
	73jähr. ♂, Rentnerin, Erlangen Herzversagen mit Schrumpfnieren	16jähr. ♂, Beuarbeiter, Erlangen Leberzerfalls- stumpfe Ge- walt	64jähr. ♂ Rentner, Erlangen Herzinfarkt, multiple Thromben	25jähr. ♂ Arbeiter in der Porzel- landindustrie Marktrechwitz Subdurales Haematom	44jähr. ♂ Bergarbeiter (17 j. unter Tage), Ruhrgebiet Bronchial-Ca. Staublunge	65jähr. ♂ Bergarbeiter (30 j. unter Tage), Ruhrgebiet Pneumonie Staublunge
Fett	0,15	-	-	-	0,32	-
Skelettmuskel	1,02	2,01	0,52	0,96	0,95	7,05
Herzmuskel	1,95	2,11	-	1,44	-	-
Lunge	1,80	0,72	0,36	0,55	20,2	29,5
Leber	0,76	1,42	0,56	1,80	0,66	2,85
Niere	2,69	3,86	2,14	0,56	1,44	4,10
Colon	4,04	5,40	0,85	0,56	1,07	3,08
Rectum	-	1,38	-	-	4,30	0,92
Compacta	2,12	2,51	-	4,93	2,18	2,88
Nägel	1,89	2,51	0,72	7,54	2,52	2,89
Haare	8,70	15,80	4,80	0,38	14,80	11,0
Harn	-	0,26	0,07		0,35	1,15

Tab. 1: TI-Konzentrationen in einigen Organen des menschlichen Körpers
(in ng/g Gewebefeuchtgewicht)

	Spezif. Gewicht des Harns	Tl-Konzen- tration des Harns in ng/g	Gewicht der Harnsalze im Liter in g/l ⁺	Tl-Konzen- tration der Harn- salze in ng/g	Mittel der Tl-Konzen- tration der Harnsalze
Vegetarier, 40jähr. Frau	1,024	1,34	62	22	
Vegetarier, 43jähr. Mann	1,034	1,69	88	20 ¹⁾	18
Vegetarier, 12jähr. Mann	1,032	0,92	83	11 ¹⁾	
Raucher, 28jähr. Mann	1,019	1,42	49	30	
Raucher, 25jähr. Mann	1,023	0,40	60	7 ¹⁾	17
Raucher, 24jähr. Mann	1,018	0,69	48	15 ¹⁾	
Nichtraucher, 26jähr. Mann	1,008	0,13	21	6	
Nichtraucher, 60jähr. Frau	1,025	0,39	65	6 ¹⁾	6
Nichtraucher, 48jähr. Frau	1,030	0,53	78	7 ¹⁾	

Tab. 2 Tl-Konzentrationen im Morgenurin v. Vegetariern, Rauchern u. Nichtrauchern

⁺Die Menge der Harnsalze wurde nach dem Longschen Koeffizienten (2,6) berechnet; die letzten bei den Ziffern des spezifischen Gewichts werden mit 2,6 multipliziert und ergeben den ungefähren Gehalt des Urins an festen Stoffen in Gramm pro Liter (LEUTHARDT).

(G e i l m a n n et.al. 1960, W e i n i g und Z i n k 1967). Untersuchungen ergaben, daß kein Organ thalliumfrei war, es ergab sich, daß die gefundenen Thalliumkonzentrationen (0,15 ng/g bis 29,5 ng/g) um Zehnerpotenzen unter den Werten lagen, die bei Vergiftungen angetroffen werden.

Die Tabelle 2 mit Angaben über die Thalliumkonzentration des Morgenurins von Vegetariern, Rauchern und Nichtrauchern mit normaler Ernährung ist ebenfalls der Arbeit von W e i n i g und Z i n k (1967) entnommen.

C. Letaldosen von Thalliumsalzen

1. beim Menschen

In der Literatur werden unterschiedliche Angaben zur Letaldosis von Thalliumsalzen gemacht. Es seien hier einige Autoren zitiert:

Autor	Letale Dos. v. Tl-Salz	Angaben z. kleinst. letal. Dos.
Gettler u. Weiß (1943)	-	1 g Tl-Salz
Gerauer (1954)	1 - 1,5 g	-
Grunfeld (1963)	0,2 - 1,0 g	-
Astolfi u. Monserat (1964)	15 mg/kg	-
Reibtscheid et.al. (1966)	1,0 - 2,0 g	0,75 g
Schedifka (1969)	1,0 g	0,3 g
Karkos (1970)	0,2 - 1,0 g	-

Tab. 3: Letaldosis v. Tl-Salz beim Menschen

S c h e d i f k a (1966) vergleicht die Toxizität des Thallosulfats bei der grauen Ratte und beim Menschen.

	mittl.tödl.Dosis		Tl-Konz.
	graue Ratte	Mensch v.70kg	
Thallo-sulfat	20-25 mg/kg	1,4 g (20 mg/kg)	2-3 %

Tab. 3 a
Vergleich der tödl. Tl-sulfat-Dosen

2. bei Tieren

K a r k o s (1970) bezieht sich auf G e t t l e r und W e i s s (1957) und W i d y (1962) und gibt für Haustiere als tödliche Tl-Salz-Dosis 6,0-8,0 mg/kg an.

Von T r u h a u t (1958) wurden als LD für Tiere vom Tl-Sulfat folgende Werte errechnet:

32,8 mg/kg KG i.v.

41,3 mg/kg KG s.c.

45,6 mg/kg KG p.o.

IV. Die Thalliumvergiftung im Tierversuch =====

A. Allgemeines

B u s c h k e (1928) beschäftigte sich, wie er selbst sagte, seit 1900 im Tierexperiment mit der Thalliumvergiftung. So schrieb er 1911, daß auch Untersuchungen über die Verteilung des Medikaments (Tl-aceticum oder Tl-carbonicum) im Körper der Tiere (Mäuse oder Ratten) mit Spektralanalyse oder mikrochemisch mittels Schwefelammon oder Jod zu keinen Resultaten wegen der diffusen Verteilung der Substanz im Organismus führten.

In dieser Arbeit interessierten Untersuchungen, die sich mit der Ausscheidung des experimentell zugeführten Thalliums über die Niere, die Wirkung von Therapeutica auf diesen Vorgang und zuletzt noch die histologischen Veränderungen, die das Metall bei subletalen oder letalen Vergiftungen an den Nieren hervorruft, beschäftigten.

B. Die Thalliumausscheidung im Urin

M e t z n e r (1938) schrieb in seiner Arbeit über die Speicherung und Ausscheidung des Thalliums im Tierversuch, daß nach 30 Tagen bei den Versuchstieren 86 % des aufgenommenen Thalliums ausgeschieden waren, und zwar 72 % im Urin und 14 % im Stuhl.

L u n d (1956) stellte dagegen fest, daß 26,4 % im Urin und 51,4 % im Stuhl ausgeschieden wurden.

M e t z n e r (1938) berichtet weiterhin, daß Thallium im Urin der Versuchstiere noch nach 3 Monaten nachgewiesen werden konnte, während die Nachweisbarkeit im Faeces nach 1 1/2 Monaten aufhörte.

In der Dissertation von M. S c h l e c h t e r (1938) wurden Versuche beschrieben, bei denen Kaninchen Thalliumacetat subcutan injiziert und die Thalliumausscheidung mittels der spektrografischen Methode teils über mehrere Tage beobachtet wurde.

1. Versuch:

Kaninchen ♂

Gewicht 2200 g

300 mg Tl-acetat s.c.

Nach dem Tode wurden im Harn 0,35 mg % Thallium nachgewiesen.

2. Versuch

Kaninchen ♀

Gewicht 2050 g

Dem Tier wurden insgesamt 50 mg Tl-acetat (entspricht 39 mg Tl) s.c. injiziert. (S. Tab. 4 u. Abb. 1)

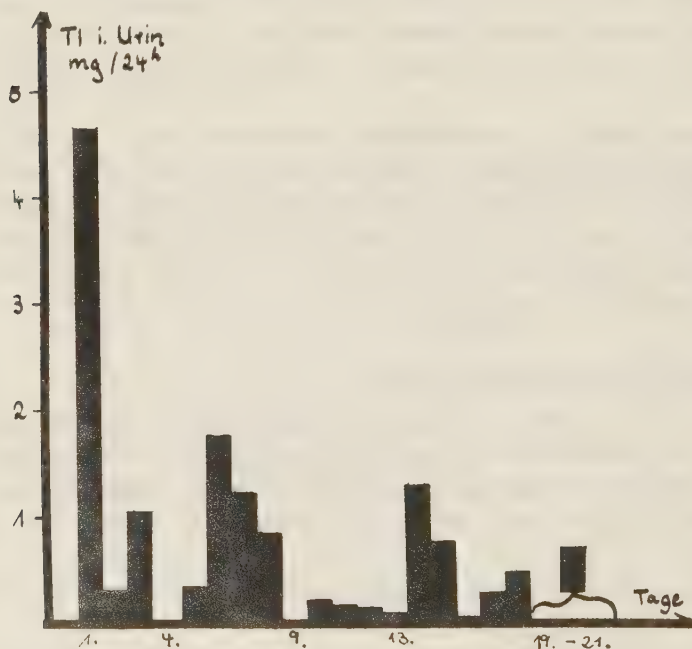


Abb. 1 Ausscheidungsverlauf des Versuchstieres von Vers. 2
(Schlechter 1938)

M. S c h l e c h t e r (1938) folgerte aus diesem Versuch, daß als Hauptscheidungsorgan des Giftes die Niere zu betrachten sei. Von der im ganzen verabreichten Thalliummenge (39 mg) wurden in 21 Tagen 14,4 mg, also 37 % durch die Niere ausgeschieden. Dieser Wert erschien der Autorin zunächst sehr gering, doch wäre zu berücksichtigen, daß nach der 3. Injektion ein erheblicher Rückgang der Harnmenge zu verzeichnen gewesen wäre, der bei der Gesamtberechnung der Thalliumausscheidung durch die Niere den Wert verringern mußte. Nach der 1. Thalliumgabe waren bei

11 mg Tl-acetat in 2 ml H₂O s.c.

Datum	Zustand d. Tieres	Urinmenge	Tl-Ausscheidung	
		ml/24 Std.	mg/Tag	mg %
2.2.	T. lebhaft	465	4,650	1,000
3.2.	T. lebhaft	125	0,310	0,250
4.2.	T. lebhaft	142	1,065	0,750
5.2.	T. frißt nicht	-	-	-
6.2.	T. lebhaft	150	0,380	0,250
nochmals 11 mg Tl-acetat s.c. am 6.2.37				
7.2.	T. lebhaft	125	1,750	1,400
8.2.	T. lebhaft	102	1,220	1,200
9.2.	T. lebhaft	218	0,870	0,400
10.2.	T. frißt nicht	-	-	-
11.2.	T. lebhaft	120	0,240	0,200
12.2.	T. lebhaft	128	0,180	0,140
13.2.	T. lebhaft	168	0,160	0,100
14.2.		215	0,140	0,065
28 mg Tl-acetat in 3 ml H ₂ O s.c. am 14.2.37				
15.2.	T. frißt kaum	68	1,360	2,000
16.2.	T. abortiert 5 Foeten krank, frißt nicht	88	0,790	0,900
17.2.	T. geht's wieder besser	9	0,050	0,600
18.2.	T. ruhig, aber krank	13	0,180	1,400
19.2.	T. sehr krank	40	0,480	1,200
20.2.)	T. sehr krank	120	0,720	0,600
21.2.)	T. sehr krank			
22.2.)	T. sehr krank			

Unter Anzeichen fortschreitender Niereninsuffizienz starb das Tier am 29.2.37

Tab. 4 Tl-Ausscheidung u. Befinden des Tieres aus Vers. 2
(S c h l e c h t e r 1938)

normaler Harnabsonderung nach 5 Tagen bereits 75 % der eingespritzten Giftmenge im Urin ausgeschieden worden.

Schlechter (1938) schloß aus diesen Ergebnissen auf eine Schädigung der Niere infolge des toxischen Thalliumeinflusses. Weiterhin bemerkte die Autorin, daß die Vermutung, die Harnverminderung könne dadurch hervorgerufen worden sein, daß dem Tier infolge ungenügender Nahrungsaufnahme zu wenig Wasser zur Harnbildung zur Verfügung gestanden habe, nur zu einem ganz geringen Teil zutreffen könne, da gleichzeitig mit der Abnahme der Urinmenge ja auch die absoluten Thalliummengen zurückgingen. Es müsse sich also um eine Niereninsuffizienz infolge Parenchymschädigung handeln. Daraus ginge hervor, daß die Niere wohl als Hauptscheidungsorgan des Körpers für Thallium anzusehen sei, solange sie nicht durch chronische Vergiftung in ihrer normalen Funktion geschädigt wäre.

Weitere Tierversuche der Autorin sind in Tab. 5 zusammengefaßt. Der Thalliumgehalt des Urins wurde wiederum mittels spektrographischer Methode bestimmt.

Species	Tl-acet. s.c. (mg i. H ₂ O)	ex. nach Std.	Tl-gehalt des Urins	
			i.d.Vergift. Zeit (mg %)	a.d.Blase n.ex. (mg %)
Kanin. ♂ 2100 g	338 in 4,5 ml	11 1/2	3,00	5,00
Kanin. ♀ 2000 g	281 in 3,75 ml	13	keine Ang.	5,00
Kanin. ♀ 1500 g	262 in 3,5 ml	7 1/2	keine Ang.	10,00
Kanin. ♀ 2000 g	281 in 3,75 ml	11	7,50	10,00

Tab. 5 Tl-Gehalt d. Urins bei weiteren Versuchstieren
(Schlechter 1938)

Interessante Ergebnisse erbrachten die Tierversuche von Barclay (1953). Er untersuchte die Ausscheidung von Thallium nach Gaben radioaktiven Thalliums.

Versuch 1:

Weiß männl. Ratten - Gewicht 250 - 350 g

Gruppe 1: 4 Ratten erhielten i.v. Injektion von 5 µc Tl²⁰⁴.

Gruppe 2: 3 Ratten, von denen jede eine letale Dosis an

Thallium erhielt, d.h. unmittelbar im Anschluß an obige Isotopenlösung injizierte man den Tieren 10 mg Tl-sulfat. (Die annähernd letale Dosis von Tl_2SO_4 bei erwachsenen männlichen Ratten durch i.v. Injektion wurde mit 12 mg/kg Körpergewicht festgelegt). Harn und raeces der Tiere wurden nun getrennt in 24 und 48 Std.-Intervallen gesammelt. Nach 48 Std. wurden die Tiere getötet, die einzelnen Gewebe gewonnen und gewogen. Da die Veraschung der Radioaktivität des Thalliumisotops geschadet hätte, wurden die Gewebe in konzentrierter HNO_2 (2ml/g Gewebe) gelöst und auf einem Mikro-Kjeldahl-Gestell mit konzentrierter H_2SO_4 versetzt. Diese Produkte wurden gekühlt und mit besonderen Übertragungspipetten in Testschläuche transferiert. Es wurde Nabisulfid hinzugegeben, um die Thalli-ionen in Thallo-ionen zu überführen, die Lösung wurde mit 50 %igem KOH neutralisiert. Als Träger wurde jeder Probe 0,15 ml einer 10^{-3} Tl_2SO_4 -Lösung und sodann 2 ml einer Lösung von 12,5 g Na-cyanid und 12,5 g Ammoniumcitrat/l hinzugefügt (H a d d o c k 1935). Das Gemisch wurde dann 4x mit 1 ml-Portionen einer 0,1 %igen Lösung von Diphenylthiocarbazon (Dithizon) in Chloroform extrahiert. Die Chloroformextrakte wurden mit Übertragungspipetten gewonnen und auf Objektträger placiert. Die Lösungsmittel wurden mit Hilfe einer Infrarotbirne, Abstand ca. 1 Fuß über dem Objektträger, verdampft. Dabei blieb ein dünner Film eines Dithizon-Tl-Komplexes auf dem Objektträger zurück. Bei Wiederholung des Experimentes variierte der Verlust zwischen 5-11 %, wovon 3 - 4 % dem Extraktionsprozeß zugeschrieben wurden. G e t t l e r und W e i s s (1943) hatten einen durchschnittlichen Verlust bei 10 % alles in allem. Diese Zahl wurde dann als Korrektionsfaktor für weitere Experimente verwandt.

Ergebnisse:

Tabelle 6 zeigt die Verteilung des Thalliums in Nieren und Urin der Ratten, und zwar als Durchschnittswert der Gruppen 1 und 2, gemessen in Prozent der injizierten Thallium²⁰⁴-Dosis/g Naßgewicht des Gewebes und pro Organ.

Material	Gruppe 1		Gruppe 2	
	Gewebe %/g	%/Organ	Gewebe %/g	%/Organ
Urin 0 - 24 Std.	-	3,98	-	2,38
Urin 24 - 48 Std.	-	1,68	-	1,89
Nieren	2,58	5,27	0,53	1,50

Tab. 6 Verteilung des Tl in Nieren u. Urin
der Versuchstiere (B a r c l a y et.al. 1953)

Die Tl-ionenkonzentration war in den Nieren der Tiere größer als in den übrigen Organen. Diese offenbar spezifische Lokalisation veränderte sich bei den Tieren, die die große Menge Tl-sulfat bekommen hatten, und zwar zugunsten des Dünndarmes und des Faeces. Die Tiere der Gruppe 1 schieden fast 6 % der aufgenommenen Dosis Tl-salz im Urin und 9 % im Stuhl innerhalb von 2 Tagen aus. Die Ratten mit der hohen Tl-dosis schieden nur 3 % im Urin und nur wenig mehr im Faeces aus, wobei zu bemerken wäre, daß die Tiere der Gruppe 2 etwa nur 1/5 der Stuhlmenge der Tiere der Gruppe 1 produzierten. Die Verfasser vermuteten aufgrund dieser Tatsache einen Schwellenwert für die Ausscheidung von Thallium durch die Niere. Würde dieser Wert überschritten, dann erfolge eine Umleitung der hauptsächlichlichen Tl-ausscheidung, und zwar über den Darm.

Bei der Autopsie der Tiere, die kurz vor ihrem natürlichen Tod getötet worden waren, fielen makroskopisch große, blasse Nieren auf, die eine extensiv nekrotisierende Papillitis zeigten.

Versuch 2:

Als Objekt dienten befruchtete weiße Leghorneier. Es wurde radioaktive Tl-lösung $25 \mu\text{Ci}$ durch die Schale auf die Chorion-Allantois-Membran der 8 Tage alten Embryonen injiziert. Es folgte eine Bebrütung bei 38°C und 85 % relativer Luftfeuchtigkeit über 8 Tage. Anschließend wurde das Gewebe analysiert. Der Tl-gehalt der Nieren betrug 2,2 % des injizierten $\text{Tl}^{204}/\text{Organ}$.

Versuch 3:

Dieser Versuch war insofern eine Besonderheit als es sich um einen Versuch mit einem Menschen handelte. Einer Frau mittleren Alters, die an einem osteogenen Sarkom mit Metastasen erkrankt war, wurden 500 μ c radioaktiven Thalliums per os und 45 mg Dosen Tl_2SO_4 alle 3 Tage bis zu einer Gesamtmenge von 225 mg zugeführt. Thallium wurde in allen Ausscheidungen in verschiedenen bis zu 5 1/2 Tage dauernden Perioden nachgewiesen. Nach 24 Stunden trat der Tod ein.

In 5 1/2 Tagen schied die Patientin 15,3 % der aufgenommenen Tl-menge im Urin aus und in 3 Tagen nur 0,4 % im Stuhl. Das bedeutet, es wurden ca. 3,2 % der im Körper vorhandenen Tl-menge pro Tag ausgeschieden. (Abb. 2).

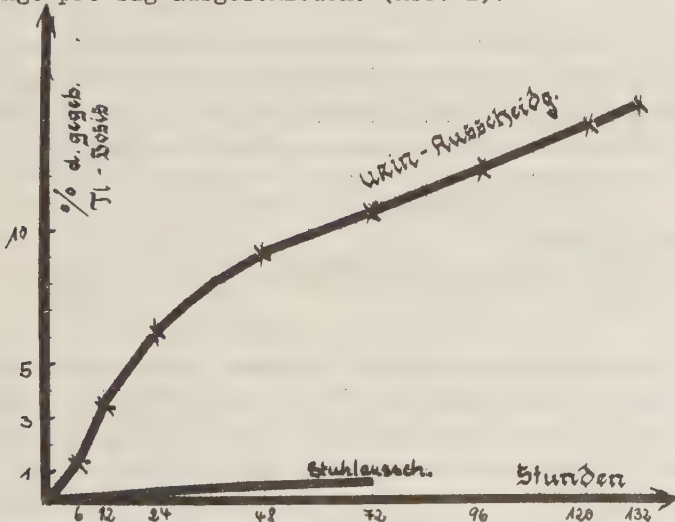


Abb. 2 Tl-Ausscheidung einer Pat. in Vers. 3
(Barclay et. al. 1953)

Nach der Autopsie fand man folgende Tl-Werte in den hier interessierenden Organen:

Gewebe	% der durchschnittl. Körperverteilung/ g *
Nierenmark	354
Nierenrinde	268

Tab. 7 Verteilung von Tl²⁰⁴ in der menschlichen Niere nach peroraler Gabe.

*Zur Berechnung der durchschnittl. Körperverteilung/g (z.Zt. des Todes) : 45 % der gegebenen Dosis war im Körper verblieben; 261×10^6 c./min wurden zugeführt, also

$$\frac{117,5 \times 10^6}{4,54 \times 10^6} = 2590 \text{ c./min/g}$$

L u n d (1956) fand - ebenfalls in Tierversuchen mit radioaktivem Tl-nitrat - daß 25 Tage nach der Giftaufnahme die im Urin ausgeschiedene Thalliummenge 26,4 % der eingenommenen Menge betrug, im Stuhl dagegen war fast die doppelte Menge (51,4 %) ausgeschieden worden.

C. Therapieversuche

1. Mit Komplexbildnern

Veröffentlichungen über die Versuche, im Tierexperiment ein wirksames Mittel gegen die Thalliumvergiftung zu finden, bzw. auszutesten, findet man bis zum Jahre 1970. Eine der ersten Arbeiten war von S c h a p o s n i k et.al. (1959). In ihr wurden Versuche beschrieben, die mit männlichen und weiblichen weißen Ratten durchgeführt wurden. Man stellte zunächst die letale Dosis fest. Sie betrug optimal 5 ml Tl-sulfat. Es wurde die Wirkung von BAL, Prednisolon und die Wirkung von beiden zusammen studiert. Es fanden sich folgende Ergebnisse; (Tab. 8).

Tl-sulf. Menge	Species	ohne Therap.	Th.: BAL	Th.: Prednisolon	Th.: beides
5 mg	weiße ♂ Ratten ♀	0 %	28 %	20 %	28 %

Tab. 8 Prozentuales Überleben der Versuchstiere (S c h a p o s n i k et.al. 1959)

S i e g e n t h a l e r (1960) bezieht sich im Vorwort seiner Veröffentlichung auf T h y r e s s o n (1951), der mit Hilfe von markiertem Tl-nitrat (Tl^{204}) keine Beeinflussung der Thalliumelimination in der akuten Vergiftung durch BAL, Na-thiosulfat, Methionin und Cystin gefunden habe. Ebenso habe L u n d (1956) bei Versuchen mit Ratten die Wirkung eines Kunstharz-Kationen-Austausches (Dowex 50), eines Karboanhydrasehemmers (Diamox), eines Quecksilberdiuretikums, des $CaNa_2$ -EDTA und BAL untersucht. Er habe ebenfalls keinen Einfluß auf die Ausscheidung und die Toxizität des Thalliums feststellen können. Ähnlich ließen Cystin, Cystein, Cortison, Vitamin C und P jeglichen Effekt vermissen. Das Cystin habe lediglich bei der chronischen Thalliumvergiftung der Ratte die Wachstumshemmung verhindert.

S i e g e n t h a l e r (1960) beschrieb folgende Versuche:

Versuch 1:

Mäuse ♂ und ♀ - Gewicht zwischen 15 und 45 g.

Anzahl d. Tiere	Dosis Tl-sulf. mg/20 g Körpergew.	Anzahl d. n. 21 Tg. überleb. Tiere	In %
10	0,4	10	100
10	0,6	6	60
20	0,8	14	70
40	1,0	7	17
30	1,2	1	3
10	1,6	0	0

Tab. 9 Bestimmung der letalen Dosis von Tl-sulfat (0,3 %ige Lösung) bei der Maus bei einmaliger subcutaner Applikation

Die letale Dosis von Tl-sulfat (3 %ige Lösung) wurde mit 1,2 mg/20 g Körpergewicht ermittelt.

Folgende Substanzen wurden auf ihre eventuelle antidotische Wirkung in einer Serie von jeweils 30 Mäusen geprüft: (Tab. 10).

Die Injektionsmengen überschritten nicht 1,5 ml.

	Dosis/ 20 g Körpergewicht
Calcium-Dinatriumäthylendiamintetraacetat oder Ca-EDTA (als Calcium Hausmann)	0,8 mg
Dimethylcystein	0,6 mg
Liponsäure (als	0,4 mg
Homocystein-thiolakton (als Reducdyn)	0,32 mg
Thioacetamid	1,2 mg
Cysteamin (als Becaptan)	0,6 mg

Tab. 10 Substanzen, die während 10 Tagen den überlebenden Mäusen s.c. verabreicht wurden.

Versuch 2:

Meerschweinchen ♂ und ♀ - Gewicht 195 - 450 g

Anzahl d.Tiere	Dosis Tl-sulf. mg/kg Körpergew.	Anzahl d. n. 21 Tg. überleb.Tiere	In %
6	10	6	100
6	15	5	84
10	20	6	60
10	25	4	40
20	30	2	10

Tab. 11 Bestimmung der letalen Dosis von Tl-sulfat (als 1 %ige Lösung) bei einmaliger subcutaner Applikation.

Die letale Dosis wurde mit 20 mg/kg Körpergewicht ermittelt.

	Dosis in mg/kg KG
Ca-EDTA	80
Dimethylcystein	30
Liponsäure	20
Thioacetamid	60
Thioacetamid	15
Cysteamin	30
Antidotum metallorum Sauter	1,01

Tab. 12 Substanzen, die den Überlebenden Meer-schweinchen s.c. verabreicht wurden.

Ergebnisse:

Einzig Cysteamin zeigte in beiden Tiergruppen einen antitoxischen Effekt, indem eine kleine Anzahl Tiere (8 von 30 Mäusen und 4 von 20 Meerschweinchen) die akute Tl-vergiftung überlebte. Das Ca-EDTA scheint bei der Maus eine gewisse Schutzwirkung auszuüben, (5 Tiere überlebten), während in der Gruppe der Meerschweinchen alle Tiere zugrunde gingen. Sämtliche Substanzen waren wirkungslos.

S i e g e n t h a l e r (1960) wies darauf hin, daß zu den Versuchsergebnissen bezüglich des Thioacetamids von E d e l m a n n und L i p i e c (1955) nur scheinbar ein Widerspruch bestünde, da die Applikationsart unterschiedlich sei. Diese Substanz sei in Polen verschiedentlich mit gutem Erfolg bei der menschlichen (oralen) Tl-vergiftung angewendet worden. Tl-sulfat wird in Vitro durch Thioacetamid als Tl-sulfid gefällt, was nicht resorbierbar ist. Bei der parenteralen Vergiftungsform kann das Tl-sulfat nicht im Darm durch Thioacetamid neutralisiert werden, so daß die Mortalität nicht gesenkt wird. In ähnlicher Weise sei wahrscheinlich auch der unterschiedliche Schutzeffekt von stabilisiertem Schwefelwasserstoff bei der peroralen und parenteralen Tl-vergiftung zu erklären.

M r o z i k i l w i c z und W i d y (1962) interessierten sich für die Wirkung von Ca-versenat bei der Tl-vergiftung.

Versuch:

Ratten ♂ und ♀ - Gewicht 200 - 300 g

Die Tiere wurden unterteilt in 4 Gruppen à 10 Stck.

Allen Tieren wurde per Magensonde eine tödliche Dosis Tl-sulfid zugeführt (35 mg/kg einer 5 %igen Lösung). Gleich danach wurde eine 10 %ige Lösung von Ca-versenat in die Schwanzvene injiziert:

1. Gruppe 50 mg/kg KG/Tag
2. Gruppe 100 mg/kg KG/Tag
3. Gruppe 200 mg/kg KG/Tag
4. Gruppe - Kontrollgruppe

Ergebnisse:

Alle Tiere kamen um. Die Ergebnisse in den Gruppen 1, 2 und 4 sind identisch, in diesen Gruppen starben die Ratten am 3. und

4. Tag nach der Vergiftung. Dagegen starben die Tiere der Gruppe 3, die die größte Menge Ca-versenat bekommen hatten, schon am 2. und 3. Tag nach der Vergiftung.

Weiterhin verweist der Autor auf die Tierversuche von Siegenthaler (1960) und Edelmann und Lipiec (1955). Da nach deren Aussage das Thioacetamid und ähnliche Präparate nur wirksam seien, wenn das Thallium peroral und nicht parenteral zugeführt worden sei, verabreichten Mrózkiłwicz und Widy (1962) sowohl Thallium als auch Thioacetamid in ihren Versuchen peroral. Doch ähnlich wie die erwähnten Autoren stellten sie keinerlei entgiftende Wirkung des Präparates fest.

Bezüglich der Wirkung von BAL verwies man in dieser Arbeit auf die Versuche von Truhaut (1958), der die Behandlung mit diesem Medikament bei der Tl-vergiftung als nichtbegründet ansah. Die Wirkung von BAL beruhe auf der Darbietung von reaktionsfähigen Sulfhydrylgruppen an das Gewebe. Diese Gruppen, die für die Zellatmung notwendig seien, sollen bei der Vergiftung durch Metallionen blockiert sein.

Kurnatowski und Polakowski (1966), ebenfalls polnische Autoren, untersuchten in eigenen Tierversuchen die Wirkung von Dithizon.

Versuch:

88 Ratten ♂ und ♀ - Gewicht 170 - 220 g

wurden in 11 Gruppen zu je 8 Tieren unterteilt. Es wurden Tl-sulfat und Dithizon, s. o., zugeführt und die Wirkung auf die Tiere beobachtet. (Tab. 13) Die Tiere wurden am 4. (Gruppe I - V), 6. (Gruppe VI - VIII) und 12. Tag (Gruppe IX - XI) getötet und histopathologisch untersucht.

Ergebnisse:

Die Versuche zeigten, daß Dithizon zwar nicht die Entstehung von Läsionen in den renalen Tubuli recti verhinderte, daß die Tiere jedoch vor dem Tod geschützt wurden.

Gruppe	Tl ₂ SO ₄ (mg/kg)	Dithizon (mg/kg/Tg.)	Zeitpunkt d. Zufuhr von Dithizon
I Kontr.	0	0	0
II	30	0	0
III	30	20	sofort, 3 Tg.lang
IV	30	20	nach 25 Std., 2 Tg.lang
V	0	20	" " " , 3 Tg.lang
VI	30	20	sofort, 6 Tg.lang
VII	30	20	nach 25 Std., 4 Tg.lang
VIII	0	20	" " " , 5 Tg.lang
IX	30	20	sofort, 10 Tg.lang
X	30	20	nach 25 Std., 9 Tg.lang
XI	0	20	" " " , 10 Tg.lang

Tab. 13 Anwendung von Dithizon bei der Thalliumvergiftung
im Tierversuch (K u r n a t o w s k i et.al. 1966)

2. mit Preußisch Blau

D v o r á k (1969) untersuchte kolloidales Hexacyanoferrat (II) als Antidot bei der Tl-vergiftung.

Versuch:

♂ Ratten - Gewicht: siehe Tab. 14 ff.

Es wurden in 0,5 ml 36 μ mol Tl₂SO₄ . kg⁻¹ (rund LD 50 %) in die Schwanzvene oder mit einer Schlundsonde verabfolgt. Das Tl₂SO₄ war mit rund 5 μ c²⁰⁴- Tl₂SO₄ markiert. Die geprüften Verbindungen wurden hergestellt, indem man 0,2 M-Lösungen von FeCl₃, COCl₂ bzw. NiSO₄ einer 0,1 M-Lösung von K₄ [Fe^{II}(CN)₆] langsam unter Rühren zugegab, das Präcipitat abzentrifugierte, mit Aqua-tridest wusch und nach 3maliger Wiederholung der Prozedur bei 105° C bis zur Gewichtskonstanz trocknete. Wenn nicht anders angegeben, betrug das molare Verhältnis des Metalls zum Hexacyanoferrat (II) 0,33.

Versuch a:

10 mg Hexocyanoferrate (II) in 0,5 ml per os unmittelbar im Anschluß an die per os-Gabe von Tl₂SO₄.

Versuch b:

Tl₂SO₄ i.v. Injektion, das Hexacyanoferrat (II) wurde unmittelbar danach mit dem Trinkwasser für die Dauer von 48 Stunden verabreicht.

In beiden Versuchsreihen wurden die Tiere nach 48 Stunden getötet und der ^{204}Tl -Gehalt der verschiedenen Gewebe, besonders auch der Nieren bestimmt. Die Messung der Beta-Aktivität erfolgte mittels eines Methan-Durchflußzählrohrs. (Tab. 14. u. 15)

Körpergewicht (g)	Hexacyanoferrat (II) des	% der ^{204}Tl -Dosis in Nieren
223 $\pm$ 1	Fe^{a}	1,08 $\pm$ 0,15
221 $\pm$ 2	Fe	0,33 $\pm$ 0,02
213 $\pm$ 8	Co	0,32 $\pm$ 0,05
237 $\pm$ 1	Ni	0,32 $\pm$ 0,03
214 $\pm$ 3	Kontrolle ^b	2,16 $\pm$ 0,20

Tab. 14 Einfluß von Hexacyanoferraten (II) (Dosis 10 mg) auf die Retention von oral verabfolgtem Tl (I). Einfache Standardfehler. 6 Ratten pro Gruppe.

^aHergestellt bei einem Verhältnis $\text{Fe}^{3+} / [\text{Fe}^{\text{II}}(\text{CN})_6]^{4-} = 1,3$

^bDie Tiere erhielten 0,2 ml 0,09 % NaCl.

Körpergewicht (g)	Hexacyanoferrat (II) des	Dosis ^a (mg)	% der ^{204}Tl -Dosis in Nieren
220 $\pm$ 4	Fe	258	0,82 $\pm$ 0,05
209 $\pm$ 5	Co	229	1,07 $\pm$ 0,07
223 $\pm$ 5	Ni	263	0,97 $\pm$ 0,02
218 $\pm$ 5	Kontrolle	-	2,81 $\pm$ 0,22

Tab. 15 Einfluß von Hexacyanoferraten (II), verabfolgt im Trinkwasser (0,5 %), auf die Retention von intravenös injiziertem Tl (I). Einfache Standardfehler.

^aBerechnet auf Grund des konsumierten Trinkwassers.

Ergebnisse:

Aus der Tabelle 14 ist zu entnehmen, daß das unter der Bedingung

$\text{Fe}^{3+} = 1,33$ hergestellte Hexacyanoferrat (II) (das sog. unlösliche Berliner Blau) eindeutig weniger wirksam war, als die bei einem Verhältnis von 0,33 erhaltenen Präparate. Wesentlichere Unter-

schiede zwischen der Wirkung der Fe (III)-, Co (II)- und Ni (II)-Verbindungen lagen dagegen nicht vor. Die verabfolgte Dosis der bei einem Verhältnis von 0,33 hergestellten Hexacyanoferrate (II) könne nach D v o r á k (1969) etwa das 2,5fache der injizierten Tl-menge binden.

Die Tatsache, daß die bei einem Verhältnis von 0,33 resultierenden Hexacyanoferrate (II) kolloidale Lösungen bildeten, gestattete ihre Verabfolgung im Trinkwasser. Der in Tabelle 15 wiedergegebene Versuch zeigte auch unter diesen Bedingungen keine Unterschiede in der Wirksamkeit der verschiedenen Hexacyanoferrate (II). Werde die Konzentration von Fe(III)-Hexacyanoferrat (II) im Trinkwasser von 0,2 - 5 % variiert, so läge eine klare Dosisabhängigkeit nur bis zu einer Gesamtdosis von 1 g vor (Tab. 14), die einer 2 % Konzentration entspräche. Die kolloidalen Hexacyanoferrate (II) böten gegenüber dem sog. unlöslichen Berliner Blau neben der an sich größeren Effektivität den weiteren Vorteil, daß sie bei Einnahme in Form einer kolloidalen Lösung ihre gleichförmigere Verteilung im Magen-Darmtrakt gewährleisten und damit eine bessere Voraussetzung für die therapeutische Wirksamkeit schafften.

Zusammenfassend sagte der Autor, daß die orale Verabfolgung der kolloidalen Fe(III)-, Co(II)- und Ni(II)- Hexacyanoferrate (II) eine starke Herabsetzung der Retention von oral oder i.v. verabreichtem Thallium (I) durch die Organe der Ratten bewirke.

H e y d l a u f (1969) beschrieb das Ferri cyanoferrat (II) (Preußisch Blau = PB) als ein wirksames Antidot bei der Thalliumvergiftung.

Tierversuch 1

♂ Ratten - Gewicht rund 260 g

Es wurde eine wässrige Lösung von $Tl^{204}(I)$ -sulfat mittels Magensonde zugeführt. Anschließend wurde eine Suspension von PB (0,5 ml) ebenfalls per Magensonde gegeben. (In manchen Tierexperimenten wurden Pillen mit 1 % PB verwandt). Stuhl und Urin wurden durch Spezialvorrichtungen getrennt aufgefangen.

Später wurden dann Gewebe und Exkremente bei 230° C verascht - man hatte bei vorausgegangenen Versuchen zunächst sichergestellt, daß das Tl^{204} bei diesem Vorgang erhalten bleibt. Die Beta-Aktivität wurde durch ein "Methane-flow end-window Counter" bestimmt und unter Berücksichtigung des Eigenabsorptionsfehlers in Prozent der zugeführten Tl-menge angegeben.

PB-Dosis (mg)	Zeit d.Gabe (min.)	Zahl d. Tiere	Tl-Gehalt d.Nieren (% d. Dosis)
(Tl^{204} i.v.)	-	6	5,95 ± 0,31
-	-	12	4,82 ± 0,14
0,5	1	5	3,69 ± 0,15
5	1	6	2,31 ± 0,25
50	1	17	0,51 ± 0,057
50	10	5	2,45 ± 0,36
50	30	6	2,88 ± 0,39
50	60	5	3,64 ± 0,16

Tab. 16 Tl^{204} -Gehalt der Organe 24 Std. nach der oralen Gabe von Tl^{204} unter Einfluß von Dosis und Zeit der PB-Gaben

Trägersubst. (mg)	% d.Kontrolle in d. Nieren
0	10,6 ± 1,18
0,1	10,2 ± 2,26
1	10,3 ± 1,17
10	31,7 ± 3,03

Tab. 17

Tl^{204} -Gehalt der Organe bei PB-Behandlung von Ratten 48 Std. nach der oralen Gabe von Tl^{204} und Tl_2SO_4 als Trägersubstanz (12 Tiere proGruppe)

Ergebnis von Versuch 1

1. Der Tl^{204} -Gehalt der Organe bei oraler wie bei intravenöser Gabe war völlig identisch. Daraus leitete der Autor eine völlige Absorption des Thalliums aus dem Darm ab.

2. Die Absorption des Thalliums aus dem Darm war 10mal geringer, wenn PB unmittelbar nach der Thalliumgabe gegeben wurde. Ein gewisser Effekt blieb jedoch auch, wenn PB nach 60 Minuten zugeführt worden war.
3. Es bestand eine deutliche Wirkungsabhängigkeit von der PB-Dosis.

Versuch 2

Es wurde $\text{Tl}^{204}(\text{I})$ -Sulfat intravenös in die Schwanzvene injiziert. Es sollte herausgefunden werden, ob die stabile Trägersubstanz (Tl_2SO_4) einen Einfluß auf die enterale Resorption von Tl^{204} oder auf den Effekt von PB hat.

Ergebnis von Versuch 2

Es bestand keine Einflußnahme auf das eine oder andere, dennoch fand sich eine leicht veränderte Tl-Verteilung in den Geweben und eine begrenzte Bindungskapazität in Leber und Niere.

Versuch 3

Um zu zeigen, daß PB bereits resorbiertes Thallium aus dem Körper entfernen kann, wurde trägersubstanzfreies Tl^{204} intravenös injiziert. Während die Kontrolltiere mit Standardpillen gefüttert wurden, bekamen die Experimentiergruppen bis zum 9. Tag PB-Pillen nach Belieben zu fressen. Der Behandlungsbeginn mit PB war unterschiedlich.

Ergebnis von Versuch 3

Der Tl^{204} -Gehalt bei den mit PB behandelten Tieren war drastisch reduziert, sogar, wenn die Behandlung erst am 4. Tag begann.

Abb. 3 zeigt, daß die Ausscheidung von Thallium im Stuhl bemerkenswert erhöht war, die Urinausscheidung dagegen erreichte nicht das Kontrollniveau.

Die "Körperbelastung", berechnet aus dem Anstieg der Gesamtexkretion, wuchs während der ersten fünf Tage exponentiell an. (Abb. 4) Die Halbwertszeit lag bei der PB- und bei der Kontrollserie bei 2,2 und 3,8 Tagen.

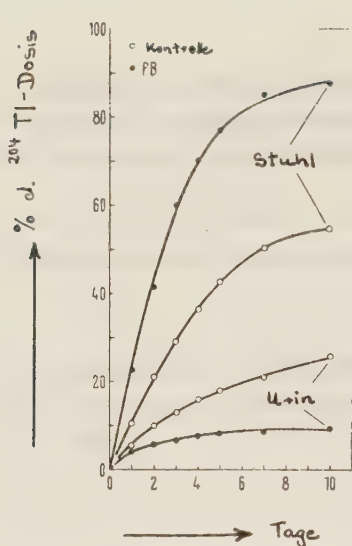


Abb. 3 Kumulative Ausscheidung des i.v.-injiz. ^{204}Tl und dessen Beeinflussung durch die gefütterten PB-Pillen. 5 Tiere/Gruppe

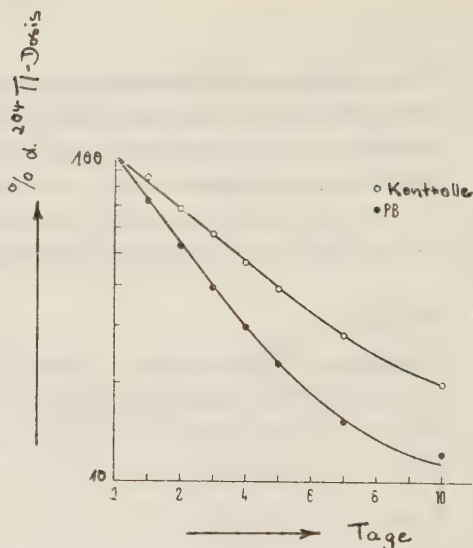


Abb. 4 Verringerung der ^{204}Tl -Körperbelastung mit der Zeit. Die Körperbelastung wurde gleich 100 % festgesetzt - entsprechend der Netto-Ausscheidung.

Das letzte Experiment sollte zeigen, daß die Vergrößerung der Ausscheidung von Tl^{204} unter PB-Einfluß parallel läuft mit einer verringerten Toxizität des stabilisierten Thalliums. Tl_2SO_4 wurde intravenös injiziert ($20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$). 20 Ratten liefen als Kontrolle, 20 Ratten wurde PB 2mal täglich (jeweils 50 mg als Suspension) über eine Zeit von 9 Tagen verabreicht. Die Letalität bei der Kontrollserie betrug nach 36 Tagen 80 %, wobei die mittlere Letalzeit bei 6 bis 7 Tagen lag. Alle mit PB behandelten Ratten überlebten diesen Zeitraum.

Zusammenfassend stellte der Autor fest, daß das Preußisch Blau als Ionenaustauscher die enterale Rückresorption von Tl (I) unterbräche. Wie frühere Experimente von Heydlauf (1968) zeigten, würde das Tl (III) im Körper in Tl (I) überführt und dadurch sein metabolisches Verhalten durch PB im selben Ausmaß wie das von Tl (I) beeinflusst.

Weiterhin bemerkte der Autor, daß Preußisch Blau keinerlei toxische Nebenwirkungen habe, so daß es bedenkenlos bei der Thalliumvergiftung zur Medikation verwendet werden könne.

3. mit Kalium

R u s z n y a k (1968) kam durch Versuche am isolierten Froschherzen und am Musculus rectus abdominis zu der Feststellung, daß Thallium von K-ähnlicher Wirkung sei.

Am M. rectus verursachte Thallium eine Kontraktur. Seine Aktivität am Froschherzen überträfe jene von Kalium, während am isolierten M. rectus die Aktivität von Thallium und Kalium etwa gleichwertig sei.

K a r k o s (1970) beschäftigte sich mit der Wirkung von Kalium (K) auf die Ausscheidung von Thallium. Er schrieb, daß Kalium proportional zu der zugeführten Menge der Thalliumausscheidung beschleunige, die Hauptmenge an Thallium enthielte der Darm.

Bei Hunden vergrößere die Kaliuminfusion die Diurese des Thalliums und die Ausscheidung des Thalliums aus dem Gewebe. Nach Beseitigung der Nebenniere sei bei Ratten eine verringerte Thalliumausscheidung zu bemerken, dagegen stiege die Ausscheidung unter Einfluß von DOCA an.

K a r k o s (1970) vertrat ebenfalls die Meinung, die man auch bei verschiedenen anderen Autoren findet, nämlich daß keine Abhängigkeit zwischen der Giftmenge, der Schwere der Vergiftungserscheinungen und der Menge des in Harn und Kot ausgeschiedenen Thalliums bestünde.

4. Nephrokalzinose bei Gaben von Natriumphosphaten

Interessante Versuche mit Ratten machten S e l y e et.al. (1962), die jedoch in gewisser Weise den Rahmen des vorigen Themas sprengen. Die Autoren untersuchten den Effekt von verschiedenen Elektrolyten bei der letalen Thalliumvergiftung und der dadurch hervorgerufenen Nierenschädigung.

Methodik:

208 ♀ Sprague-Dawley-Ratten - Körpergewicht 95 - 109 g

Die Tiere wurden in 7 gleiche Gruppen aufgeteilt, und während der Dauer des Experimentes wurde ihnen 2mal täglich per Magensonde 2mm eine der Elektrolytlösungen in 2 ml Wasser zugeführt. Eine 1malige Dosis Thalliumacetat: 3 mg in 0,5 ml Wasser subcutan erhielten die Tiere am 4. Tag.

Am 9. Tag wurden die Tiere getötet und die Gewebsschnitte mit

Gruppe	zugef. Elektr.Lsg.	Nephrokalz. (Skala 0-3)	Mortalität %
1	-	0	0
2	Ca-acetate	0	0
3	NaH ₂ PO ₄	3,0 ± 0	20
4	Na ₂ HPO ₄	2,6 ± 0,20	0
5	NaCl	0	0
6	Na-acetate	0,4 ± 0,20	0
7	Na-citrate	0,4 ± 0,17	0

Tab. 18 Effekt verschiedener Elektrolyte auf die Nierenintoxikation und Letalität bei der Thalliumvergiftung

Skala: 0: keine Läsion
 1: gerade erkennbare Läsion
 2: mäßige Läsion
 3: maximale Läsion

(Eine genaue Klassifizierung dieser Einteilung gab der Autor in "The pluricausal cardiopathies", Charles C. Thomas, Springfield, Illinois 1961)

Ergebnis:

1. Tl-acetat, verabreicht in Dosen, die an sich kaum nieren-schädigend wirken und keine Nephrokalzinose verursachen, konnte im Zusammenhang mit Gaben von NaH₂PO₄ oder Na₂HPO₄ manchmal eine tödliche Nierenverkalkung auslösen.
2. Die Art der Nephrokalzinose, die auf diese Weise von den beiden Natriumphosphaten verursacht wurde, unterschied sich wesentlich:
 - a) NaH₂PO₄ führte zu einer klar begrenzten weißen Linie von Ca-Niederschlag am inneren Rand der Rindenmarkgrenze.
 - b) Na₂HPO₄ führte zu zwei Kalklinien, eine am Innen- und eine am Außenrand der Rindenmarkgrenze. Außerdem zeigten sich einige mehr oder weniger irreguläre Kalkflecken über das Nierenparenchym verstreut, Papille und Rinde waren fast völlig frei.
3. Geringgradige irreguläre Verkalkungsherde, besonders am inneren Rand der Rindenmarkgrenze konnten nachgewiesen werden bei Gaben von Na-acetat und Na-citrat.
4. Bei Ca-acetat und Na-chlorid konnte keine Spur von Verkalkung festgestellt werden, obwohl die Epithelien in den proximalen Tubuli contorti Nekrosen durch Thallium zeigten.

Zusammenfassend stellte der Autor fest, daß die Experimente zeigten, wie eine sonst völlig latente Tl-intoxikation bei Gaben von Na-phosphat plötzlich manifest werden könne. Das heißt, daß Thallium selektiv einen Einfluß auf Zellen der Tubuli im Zusammenhang mit der überschüssigen Phosphatausscheidung habe. Aus dieser Erkenntnis wäre der wichtige Schluß zu ziehen, daß bei der Therapie der Thalliumvergiftung dem Patienten keinesfalls gleichzeitig Phosphat zugeführt werden dürfte.

D. Die Histologie der Niere im Tierversuch

DAL COLLO(1924)berichtete über folgende Versuche:

Versuch 1

6 Kaninchen Gewicht 2500 - 2800 g

Den Tieren wurde täglich Tl-acetat i.v. gespritzt; beginnend mit 0,01 g, steigend um 0,01 g pro Tag. Der Tod trat am 5. bis 6. Tag ein.

Versuch 2

12 Meerschweinchen Gewicht 400 - 500 g

Den Tieren wurde Tl-acetat subcutan injiziert; beginnend mit 1 mg, steigend um 1/2 mg pro Tag. Der Tod trat am 13. bis 16. Tag ein.

Versuch 3

7 Ratten - Keine Gewichtsangaben

Den Tieren wurde im Futter ca. 1 mg pro Tag Thalliumacetat zugeführt. Der Tod trat am 20. bis 23. Tag ein.

Nach der Methode von S u z u k i (1912) wurden verschiedene Gewebsstücke zur histologischen Untersuchung eingefärbt. Es zeigte sich bei den Kaninchennieren, daß besonders der Anfangsteil der Tubuli contorti geschädigt worden war. Meerschweinchen- und Rattennieren wiesen mehr diffuse Veränderungen auf, wobei die ganzen Tubuli contorti wie auch das Gefäßsystem betroffen waren.

5 Jahre später veröffentlichte S c h n e i d e r (1929) die Ergebnisse seiner Tierversuche, in denen er verschiedenen Tierarten Zeliokörner oder Zeliopaste per os zuführte. (Tab. 19)

Species	Aufgen. Tl-Menge	Ex. nach	Nierenbefunde p.m.
Maus ♂	4 Zelio-K.	16 Std.	Hyperaemie, kleine Blutaustritte
Maus ♂	7 Zelio-K.	16 Std.	i. Interstitium u. in d. Glomeruli einzelne Blutg.
3 Mäuse ♀	1 Zelio-K.	30 Std.	Hyperaemie, reichl. Blutg. zwisch. Tubuli recti u. contorti, Zellen i. d. Rinde teils unscharf begrenzt, Protoplasma fein gekörnt, Kapselgefäße: starke Blutfülle
weiße Ratte ♀	0,25 g Zelio-P. 4 Tg. nochmals	nicht angegeb.	makrosk.: Hyperaemie, graue Farbe mikrosk.: ausgedehnte Blutg. i. Interstitium u. Glomeruli, Epith. i. Tubuli recti abgeschilfert, Lumen gefüllt m. hyalinart. Zyl., Kernfärbg. schlecht
Ratte ♂	0,15 g Zelio-P. 4 Tg. 0,25 g Zelio-P.	nicht angegeb.	makrosk.: Hyperaemie u. grau-rote Verfärbg. mikrosk.: siehe oben in verstärkt Maße
Wolfs- bastard ♂	4 g Tl- sulfat ($\approx 3,2$ g Tl) p.Ma-Sonde	4.Tg.	makrosk.: blutreiche blau-rote Niere histolog.: ausged. Blutg. in fast alle Glomeruli u. Interstitien d. Markzone, i. Epith. d. Tubuli recti, vielf. undeutl. Zellgrenzen u. schlechte Kernfärbbarkeit.
Wolfs- bastard ♂	12 g Zelio-P. p.Ma-Sonde	15.Tg.	makrosk.: blutreich, geschwoll., grau-rot, Nierenpyramiden streifig gerötet histolog.: Blutg. i. Interstitium u. alle Glomeruli, schwere degenerat. Zellschädig. bis z. Nekrose, Zyl. i. abführ. Harnwegen
Spitz- bastard ♂	10 g Zelio-P. p.Ma-Sonde	18.Tg.	Befund wie oben

Tab. 19 Histolog. Veränderungen der Niere bei der experimentellen Tl-Vergiftung (S c h n e i d e r 1929)

S c h n e i d e r (1929) schrieb, daß bei allen seinen Versuchen in der Niere keine Rundzellinfiltrate gefunden worden seien. Bei fast allen Versuchen sei es jedoch zu Polyurie und gesteigertem Durst gekommen, was er als spezifische Thalliumwirkung auf das endokrine und sympathische System deutete.

Z i n n (1941) verabreichte Ratten über mehrere Tage eine Dosis von 0,1 mg Tl-Salz/Tg., was zu einer chronischen Vergiftung der Tiere führte. Es kam zu akuten oder subakuten Nephritiden, oder es zeigte sich die Symptomatik einer Glomerulonephritis mit Beteiligung des Interstitiums.

Eine häufig aufgetretene Polyurie wurde vom Autor als Reizung der harnsezernierenden Nierenelemente aufgefaßt.

Die Histologie zeigte eine fettige Entartung der Zellen, Nekrosen; die Harnkanälchen waren unscharf begrenzt, die Gefäßschlingen geschwollen und stark mit Blut überfüllt.

H e r m a n n und B e n s c h (1967) veröffentlichten einen ausführlichen Bericht über licht- und elektronenmikroskopische Studien von akuter und chronischer Thalliumvergiftung bei Ratten. In der Einleitung verwiesen die Autoren auf T h y r e s s o n (1950 und 1951), der im Tierversuch Ratten 40 mg/kg Tl^{204} -nitrat in einer einmaligen Dosis subcutan injizierte und feststellte, daß die höchste Thalliumkonzentration in Niere und Harn 24 Stunden nach der Vergiftung zu finden war. Er berichtete außerdem, daß nach einer einmaligen Dosis von 20 mg/kg Tl^{204} -nitrat subcutan 4,4 % Thallium am 1. Tag, 36,7 % Thallium in der 1. Woche und 61 % nach 4 Wochen ausgeschieden worden waren. Dabei sei die Ausscheidung über die Faeces nach dem 1. Tag ca. zweimal so groß gewesen wie die über den Urin.

H e r m a n n und B e n s c h (1967) machten nun ihrerseits folgende Versuche: Sie nahmen 31 erwachsene Ratten beiderlei Geschlechts mit einem Gewicht von 250 - 500 g. Sie injizierten subcutan Tl -acetat, töteten die Tiere zu verschiedenen Zeiten und untersuchten sowohl licht- als auch elektronenmikroskopisch die Veränderungen an den verschiedenen Geweben, besonders auch an der Niere.

1. Versuchsgruppe:

8 Tiere - sog. "akute Gruppe"

20 - 50 mg/kg Tl -acetat s.c.

1 Tier wurde nach 18 Std., ein anderes nach 24 Std., die übrigen Tiere wurden getötet, sobald Vergiftungserscheinungen auftraten, das war nach 32, 53, 58 und 61 Std. und nach 5 Tg..

2. Versuchsgruppe:

4 Tiere - sog. "subakute Gruppe"

2- oder 3-mal 10 - 15 mg/kg Tl -acetat s.c. in Abständen von 1 Woche

Die Tiere wurden getötet, sobald die ersten Vergiftungserscheinungen zutage traten, d.h. nach 10, 12, 14 und 16 Tagen.

3. Versuchsgruppe:

18 Tiere - sog. "chronische Gruppe"

10 - 20 mg/kg Tl-acetat s.c., dann wöchentlich 1mal 5 mg/kg Tl-acetat subcutan (evtl. auch 1 oder 2 Injektionen auf 2,5 mg/kg reduziert oder ausgesetzt, weil Vergiftungserscheinungen auftraten).

Die Tiere wurden 4-26 Wochen nach der 1. Spritze getötet.

Ergebnisse:

1. Versuchsgruppe:

Makroskopisch war an den Organen nichts Bemerkenswertes mit Ausnahme einer Fleckung der Nieren der nach 24 Std. getöteten Ratte. Bei einer nach 21 Std. getöteten Ratte war die Rinden-Markgrenze der Niere auffallend blaß. (s. Tab. 20)

"akute Gruppe"	
<u>lichtmikroskop.Ergebnisse</u> nach 24 Std.:granul.Zyl. in d.prox.u.dist.Nieren- tubuli (ca.1/3 d.Fälle n. 24 Std.,insges.b.50-75 %) einige dist.Tubuli enthiel- ten polymorphk.Leukozyten	<u>elektronenmikroskop.Ergebnisse</u> Schwellg. d.epithel.Zellen d.Glome- ruli,Veränderungen in d.Mitochondr. d.prox.Tubuluszellen,z.B. in Form eingelagert.elektromdicht.glykogen- ähnl.Partikel in auffallend blasse Zonen.Schwellung d.Luminalzellen viel.prox. u. dist.Tubuli mit Ver- lust der Mikrovilli.Zytoplasmat. Degenerat..
"subakute Gruppe"	
<u>lichtmikroskop.Ergebnisse</u> in 1/3 d.Nieren enth.die prox. u. dist.Tubuli eosin- oph.granul.Zyl.	<u>elektronenmikroskop.Ergebnisse</u> autophage Vakuolen u. elektromdichte Partikel in d.prox.Tubuluszellen, letztere gehäuft im Zytoplasma der Zellen der Henle'schen Schleifen sowie der Tubuli contorti
"chronische Gruppe"	
<u>lichtmikroskop.Ergebnisse</u> keine Angaben über Nieren- veränderungen	<u>elektronenmikroskop.Ergebnisse</u> Verlust der Mikrovilli u.massive An- sammlungen v. Mitochondrien in d. luminal.Anteilen der an d.prox.Tu- buli contorti u.Henle'schen Schleif- en angrenz.Zellen.Intralumin.Ei- weißzyl., Schwellung d.Zellen d. aufsteig.Henle'schen Schleifenastes sowie d.Tubuli cont.,Auftreten au- trophager Vakuolen u.Restkörperchen. Die Mitochond.d. dist.Tubuluszellen waren gefüllt mit zusammengef. u. komprim.Doppelmembranen.Tassenform d.Mitochondrien, elektromd.Trümmer in d.Lumina d.prox.Tubuli cont.

Tab. 20 Licht- und elektronenmikroskop. Veränderungen an den Nieren der Versuchstiere (Hermann u. Bensch 1967)

Zusammenfassend beschrieben die Autoren den Mechanismus der Thalliumwirkung folgendermaßen: das Thallium reagiere mit den Sulphydryl-Gruppen in den Mitochondrienmembranen, was zu einer Beeinflussung der oxydativen Phosphorylation führe und Schwellung der Mitochondrien und extensive Proliferation der Cristae hervorrufen könne.

V. Die Thalliumausscheidung
bei der menschlichen Vergiftung

A. Allgemeines

Die Ausscheidung des Tl erfolgt über Darm, Galle, Pankreas und Pannet'sche Drüsen und kann Wochen bis Monate andauern. S c h e n k (1939) schrieb, daß die Thalliumausscheidung durch den Urin nur anfangs der Vergiftung erfolge. Eine schubweise Ausscheidung, die von Tl-freien Perioden unterbrochen werden könne, wurde von T h i e r s et. al. (1956) beobachtet. B a r c l a y et.al. (1953) verwendete radioaktives Tl-nitrat ($Tl^{204}NO_3$), um die Ausscheidung des Thalliums aus dem Organismus zu beobachten. Außer Tierversuchen führten die Autoren auch Untersuchungen am Menschen durch und stellten fest, daß der Proband innerhalb von 5 1/2 Tagen 15,3 % der eingenommenen Thalliummenge im Harn ausgeschieden hatte, die Ausscheidungs menge im Stuhl war dagegen außerordentlich gering.

A s t o l f i und M o n s e r r a t (1964) schrieben in ihrer Publikation, daß Tl durch die renalen Glomeruli ausgeschieden und zu 60 % in den Tubuli rückresorbiert werde.

Umfangreiche Untersuchungen über die Thalliumausscheidung wurden von W e i n i g und S c h m i d t (1966) gemacht (s.S.48 f.).

Von den einzelnen Autoren wurden unterschiedliche Angaben über die Tl-Ausscheidung (Prozent der aufgenommenen Menge) gemacht:

Lapière und Demey-Poussart (1952)

1,2 - 10 % innerhalb der ersten 8 Tg. (7 Fälle)

Barclay et. al. (1953)

15,3 % innerhalb 5 1/2 Tg. (1 Fall)

Fretwurst und Lochmann (1954/55)

17,3 % innerhalb 62 Tg. (1 Fall)

Arnold et.al. (1964)

55 % im Urin, 45 % im Stuhl (1 Fall)

4 Wochen bis 5 Monate nach Giftaufnahme

Die Ausscheidung von Arzneimitteln und Giften im Urin wurde zunehmend für die Beurteilung von Vergiftungen herangezogen.

Während beim Blutspiegel sehr gut ausgebildete Exponentialkurven (D o s t , 1953) vorliegen, sind die Verhältnisse beim Urin für viele Gifte weniger übersichtlich.

(W e i n i g und S c h m i d t 1962). Gerade aber bei der Thalliumvergiftung spielt der Nachweis von Thallium im Urin eine große Rolle, einmal weil die Ausscheidung dieses Speichergiftes sehr langsam vor sich geht, zum anderen weil die Thalliumkonzentration im Blut nur sehr gering ist. Leider ist in der Literatur bei den meisten Fällen menschlicher Thalliumvergiftung die Thalliumausscheidung durch die Niere nur ungenügend aufgezeichnet worden, zumeist weil eine regelmäßige Messung der Ausscheidung in den Urin gar nicht erfolgte. Nur wenige Autoren machten quantitative Angaben zur Thalliumausscheidung über mehrere Tage, wie z.B. F r e t w u r s t und L o c h m a n n (1955), die die Thalliumausscheidung bei einem Erwachsenen mit subletaler Vergiftung über 60 Tage verfolgten, D o m n i t z (1960) - in 2 von 6 Fällen, G r o s f e l d (1962) - der eine Thalliumausscheidung im Urin ca. 1/2 Jahr lang beobachtete, G r u n f e l d (1963), S m i t h und D o h e r t y (1964) und einige andere. Die meisten Autoren beschränkten sich auf die Angaben eines qualitativ positiven oder negativen Nachweises oder geben 1 bis 2 Werte an.

B. beim Erwachsenen

Die Autoren, die sich lediglich auf qualitative Angaben zur Thalliumausscheidung geäußert haben, sind in Tab. 21 zusammengefaßt.

In Tab. 22 sind Fälle zusammengestellt, bei denen die Autoren einmalige bis zweimalige präzise Angaben über die Thalliumausscheidung im Urin aufzeichneten.

B o h n e n k a m p (1937) beschrieb 2 Fälle von Thalliumvergiftung bei Erwachsenen und einen Fall beim Kind.

Fall 1

Siehe Tabelle 42

Fall 2

Für dieses Thema uninteressant

Autor	Pat.	Aufgen. Tl-Menge	Tl-Nchw. i.Urin	Zt. d.NW	INW-Meth.
Buschke et.al. (1926)	34 J. ♂	0,75 g Tl-nit.	pos.	23 Tg. nach Verg.	chem.
Deutsch (1929)	27 J. ♂	0,8 g Tl	pos.	ca. 4 Wo. nach Verg.	
Heinichen (1930)	35 J. ♀	0,8 g Tl	pos.	4 1/2 Wo.	spektrg.
Guttman et.al. (1931)	27 J. ♂	0,85 g Tl	pos.	ca. 5 Wo. nach Verg.	-
Bihler (1932)	♂	0,7 g Tl-sulf.	neg.	ca. 5 Wo. nach Verg.	-
Ginsbourg u. Nixon (1932)	11 Fäl. (6 tödl.)	unbek.	neg. (in 3 Fällen)	ca. 5 Wo. nach Giftauf- nahme "	-
Ludwig u.Ganner (1935)	26 J. ♂	0,7 g Tl-sulf.	neg.	ca.1 Mt. n. Verg.	-
Pflegel (1936)	21 J. ♂	0,4 g Tl	pos.	17 Tg. nach Verg.	-
Wender (1936)	23 J. ♀	ca. 0,8 g Tl	neg. neg.	33 Tg. n.Verg. 10 Tg. n.Verg.	
Brumm (1938)	24 J. ♂	1,4 g Tl-sulf.	pos.	ca.1 Wo. n. Verg.	-
Metzner (1938)	24 J. ♀	unbek.	neg.	ca.5 Mt. n. Verg.	-
Schenk (1939)	19 J. ♀	ca.0,55 g Tl-sulf.	neg.	ca.5 Wo. n. Verg.	-
Böhme (1941)	31 J. ♂	ca.0,64 g Tl	neg.	ca.50 Tg. n. Verg.	-

Vuori (1941)	25 J. ♀	unbek.	pos.	mehr- mls. bis ca. 2 Mt.n. Verg.	polarogr.
Moeschlin et.al. (1942)	76 J. ♀	1 g Tl-sulf.	pos.	mehrm. (etwa ab 7. Tg. n. Gift- aufn.	-
Gerauer (1955/56)	26 J. ♂	ca. 3 g Tl(I)-sul.	pos.	mehrm.	-
Erbslöh (1960)	30 J. ♀	0,4 g Tl	neg.	51 Tg. nach Verg.	-

Tab. 21 Angaben einzelner Autoren über qualit. Tl-Nachweise bei verschiedenen Vergiftungsfällen

Fall 3

18 J. ♀ - unbekannte Menge Tl, wahrscheinlich mehrmalige Verabreichung in krimineller Absicht, wahrscheinlich beginnend 4 Wochen vor der Klinikaufnahme.

28. 6. Krankenhausaufnahme, wenig später starker Haarausfall.

Im Harn wurde Thallium spektralanalytisch über mehrere Tage nachgewiesen. (Tab. 23, Abb. 5)

Aus der im Harn gefundenen Thalliumausscheidung errechnete der Autor eine Gesamtdosis von mehr als 1000 mg Thallium, die der Patientin wahrscheinlich verabreicht worden sind. Außerdem beschrieb er eine auffallende Harnretention bei dieser Kranken.

Autor	Pat.	Aufgen. Tl-Menge	Tl-Nachw. im Urin	Zeit d. NW	NW-Meth.
Fridli (1933)	♂ (36,2 kg)	2,5 g Tl	3,9 mg% Tl		Thallo- jodid- Fällg.
Goroncy und Berg (1933)	♀	ca.0,5 g Tl	1,0 mg Tl /100 ml Urin	ca.2 Tg. nach Verg.	chem.+ spektrgr.
Mahlo (1933)	27 J. ♂	unbek.	0,001 mg /l	ca.3 Wo. n.ver- mutl. Verg.	spektr.
Starkenstein und Langecker (1934)	27 J. ♂	1,1 g Tl- acet.	ca.1 mg/ 24 Std. Meng. positiv	ca.5 Wo. nach Verg. ca.3 Mte. nach Verg.	Flammen- spektr. spektro- skop.
Sprado (1938)	54 J. ♂	unbek.	4 mg Tl. i.500 ml Tg.-Urin	3 1/2 Wo. nach Verg.	-
Fretwurst und Lochmann (1955)	-	ca.0,75 g Tl ₂ SO ₄	2,2 mg Tl i. 100 ml Harn	sof. nach Verg.	Komb. v. Geilmann u.Proszk, sowie Modifik.
Domnitz (1960)	25 J. ♂	2 ounces Tl-Gift (ca.15 g Tl)	9,17 mg/ 24 Std.	ca. 3-4 Tg. nach Verg.	-
Schürmeyer und Schimmelpfennig (1960/61)	25 J. ♂	ca.0,4 g Tl	600 γ% positiv	18 Tg. nach Verg. 32 Tg. nach Verg.	spektral- anl. "
Grosfeld (1962)	52 J. ♀	unbek.	20 μg/l	n.angeg. (bestd. Haarausf.)	-
	17 J. ♀	unbek.	20 μg/l	wie oben	-
Grunfeld (1964)	37 J. ♂	ca.2,5 g Tl	2,528 mg Tl/l 1,744 mg Tl/l	3 Tg.n. Klin. Aufn. 5 Tg. n. Klin.Auf.	-
	22 J. ♂	ca.1 g Tl	1,30 mg Tl/l	43 Tg.n. Verg.	-

21 J. ♂	ca. 1 g Tl	4,125 mg Tl/l	ca. 5 Tg. n.Verg.	-
19 J. ♂	ca. 0,5 g Tl	3,65 mg/l	ca. 5 Tg. n.Verg.	-

Tab. 22 Quantitative Angaben einzelner Autoren zur Tl-Urin-Ausscheidung verschiedener Vergiftungsfälle

Datum	mg % Tl im Harn	ungefähre Tagesaus- scheidung mg
28. 6.	2,0	24
2. 7.	2,0	24
27. 7.	1,0	12
30. 7.	etwas unter 1,0	10
29. 8.	0,2	2,5
9. 9.	noch nach- weisbar	-
2. 10.	" "	-

Tab. 23
Tl-NW im Harn
(Bohnenkamp 1937)

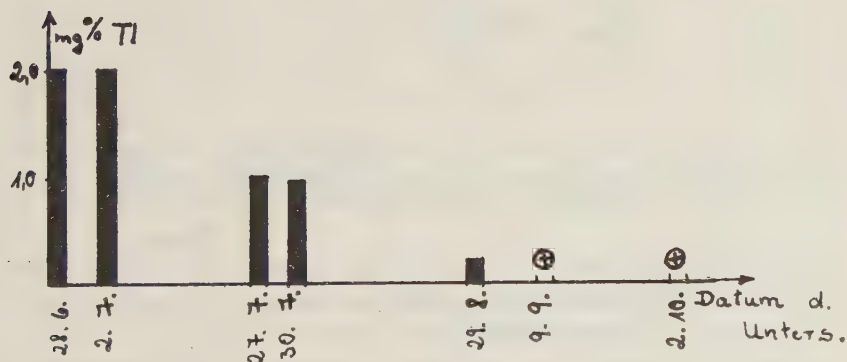


Abb. 5 Verlauf der Ausscheidung (Bohnenkamp 1937)

Fretwurst und Lochmann (1954/55) berichteten folgenden Fall: ein 19jähriger Patient nahm 2,25 g Tl_2SO_4 in suizidaler Absicht. 4 Tage nach der Giftaufnahme erfolgte Klinikeinweisung. Der Urinbefund war weitgehend normal. Im Sediment fanden sich in den ersten Tagen wenige Leukozyten und Erythrozyten. Es bestand keine Konzentrationsschwäche. Therapie:

Die Thalliumbestimmung im Harn erfolgte nach einer Kombinationsmethode von Geilmann und Prosz (1929) sowie Nametkin und Melnikow (1934). (Abb. 6)

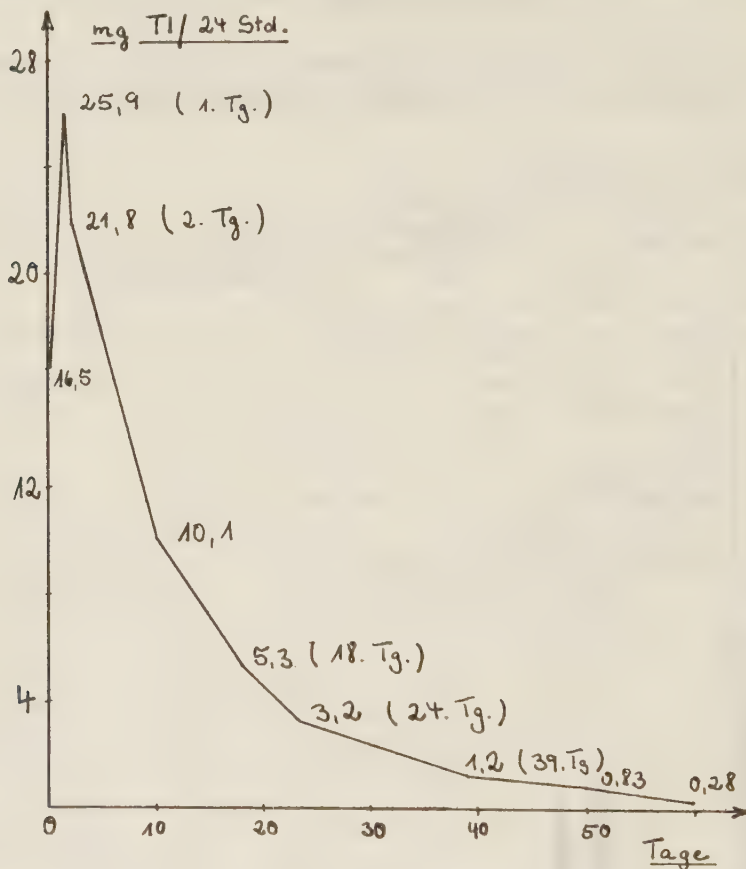


Abb. 6 Tl-Ausscheidungsverlauf (Fretwurst und Lochmann 1954/55)

Euphyllin, Calcium und 3 l Flüssigkeit/Tg, Sulfactin (BAL), 5,0 g innerhalb der ersten 8 Tage und 1 g in den nächsten 3 Wochen, Na-thiosulfatlösung i.v. in der ersten Woche 150 ml, Antidotum metall. Sauter wurde wegen dauernden Erbrechens abgesetzt, 100 mg Vitamin B-Komplex/Tg. über 8 Wochen.

Aus der Ausscheidungskurve errechneten die Autoren eine Gesamtausscheidung von 0,316 g Tl = 0,390 g Tl_2SO_4 = 17,3 % der eingenommenen Menge. Sie vermuteten, daß infolge der durchgeführten Therapie entgegen der in der Literatur zu findenden Behauptung, die Ausscheidung des Thalliums erfolge hauptsächlich durch den Harn, in diesem Fall die Hauptmenge des Thalliums mit dem Stuhl ausgeschieden worden sei.

Pat.	<u>mg Thallium</u>		Zeitpunkt d. Messung	eingenommene Tl-Menge
	in 100 ml	in 24 Std. Harn		
A.F.	2,2	-	sofort	0,75 g Tl_2SO_4
G.M.	0,787	6,8	nach 14 T.	0,5 g Tl-sulf.
"	0,017	-	" 70 T.	"
J.St.	1,06	10,6	sofort	?
J.St.	0,905	6,2	nach 9 T.	?
K.B.	0,265	-	?	?
R.S.	0,185	0,93	?	?
A.St.	1,45	6,4	nach 2 T.	0,7 g Tl_2SO_4
A.St.	1,154	11,7	" 3 T.	"

Tab. 24 Sechs weitere Fälle der Autoren und deren Tl-Ausscheidung (Frettwurst und Lochmann 1954/55)

Domnitz (1960) schilderte Thalliumvergiftungen bei Kindern (Fall 1 und Fall 2 siehe entsprechendes Kapitel). Bei Fall 3: einem 62-jährigen Mann, Alkoholiker, unbekannte aufgenommene Thalliummenge, wurde die Thalliumausscheidung im Urin über mehrere Tage gemessen. (Abb. 7 und Tab. 25). Der Mann kam ca. 1 Woche nach Beginn der ersten Beschwerden bereits mit Haarausfall zur Klinikaufnahme, die Behandlung wurde mit BAL und Ca-EDTA durchgeführt. Der Patient wurde am 34. Tag geheilt entlassen.

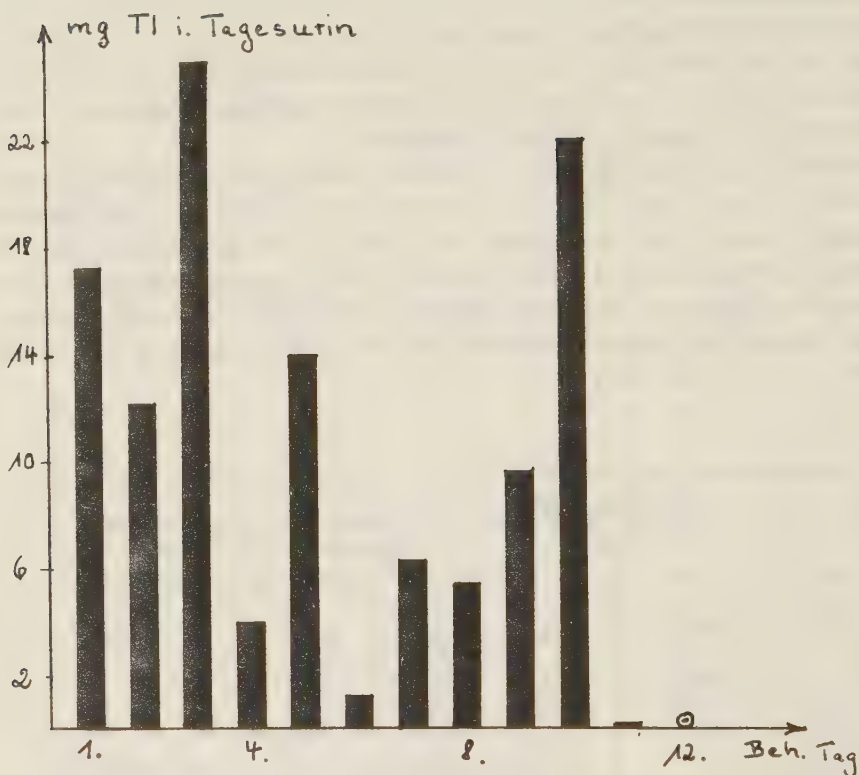


Abb. 7 Ausscheidungsverlauf von Tl bei Fall 3
(Domnitz 1960)

Behandlungstag	Tl-Aussch. (mg/24 Std.)
1.	17,3
2.	13,2
3.	25,0
4.	4,0
5.	14,0
6.	1,2
7.	6,3
8.	5,4
9.	9,6
10.	22,0
11.	0,2
12.	negativ

Tab. 25

Tl-Ausscheidung über
12 Tage (Domnitz 1960)

Fall 4: 25jähriger Mann, der 2 oz. thalliumhaltigen Rattengiftes (7,5 g Tl/oz: Autor) einen Tag vor Klinikaufnahme zu sich genommen hatte (siehe Tab. 22). Der Patient wurde am 17. Tag beschwerdefrei entlassen, er hatte lediglich noch Haarausfall.

Fall 5 : schildert einen 49jährigen Mann, der 2 Dosen eines 2 % thalliumhaltigen Rattengiftes zu sich nahm und am 8. Tag starb (siehe Tab. 54).

Fall 6: 64jähriger Mann, unbekannte aufgenommene Thalliummenge, unbekannter Zeitpunkt, der 7 Tage nach Klinikeinweisung ad exitum kam (s. Seite 106).

In der Arbeit von S t e i n b e r g (1961) werden 4 Fälle von Thalliumvergiftung beim Erwachsenen beschrieben, bei denen allen die aufgenommene Thalliummenge unbekannt ist. Das Thallium im Harn wurde mittels der jodometrischen Titration bestimmt.

Fall Nr. 1) für diese Arbeit uninteressant
Fall Nr. 2

Fall Nr. 3: Es handelt sich bei diesen 2 Fällen um ein Ehepaar, das in einem amerikanischen Stützpunkt in der Türkei lebte und sich eine versehentliche Thalliumvergiftung, wahrscheinlich durch türkisches Obst und türkische Früchte zuzog. Das Kind des Ehepaares war ebenfalls betroffen, zeigte jedoch keine Symptomatik, man fand lediglich einen positiven Thalliumnachweis im Urin.
23 J. ♀
26 J. ♂
Fall Nr. 4:)
Bei der Frau wurden am 19.2.1960 0,61 mg im 24 Stundenurin festgestellt.
Im März fand man in 7 Proben zwischen 3,71 und 1,11 mg Tl im 24-Stundenurin.
Am 11.4.1960 wurden 0,80 mg Tl/24 Stundenurin nachgewiesen.

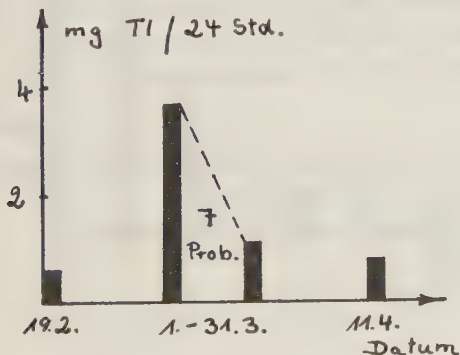


Abb. 8
Ausscheidungsverlauf von Tl
bei Fall 3 (Steinberg 1961)

Im Falle des Mannes wurden folgende Werte gefunden:

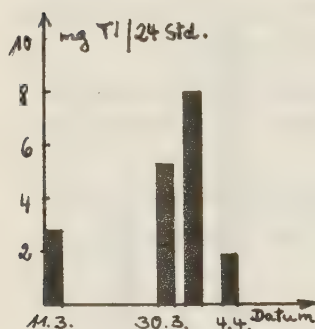


Abb. 9 Ausscheidungsverlauf von Tl bei Fall 4 (Steinberg 1961)

Datum	Tl i. Urin (mg/24 Std.)
11.3.60	2,81
30.3.60	5,31
2.4.60	8,03
4.4.60	1,91

Tab. 26 Tl-Ausscheidungswerte Fall 4 (Steinberg 1961)

Ausführliche Angaben über die Thalliumausscheidung im Urin findet man in der Veröffentlichung von Weinig und

Schmidt (1962). Neben 13 eigenen Fällen, bei denen eine schwere Thalliumvergiftung vorlag, wurden die Fälle von Fretwurst und Lochmann (1954/55) und von Geilmann (1950) zitiert. Die Autoren bedauerten, daß häufig weder die aufgenommene Menge an Thalliumsalz noch der Zeitpunkt der Aufnahme in Erfahrung gebracht und außerdem die Thalliumausscheidung im Urin nicht täglich gemessen werden konnte. Dennoch führten diese Untersuchungen zu den ersten effektiven Aussagen über die Thalliumausscheidung im Urin.

Bei den von Weinig und Schmidt (1962) angeführten Fällen wurde das Thallium mittels des polarografischen Verfahrens von Weinig (1943/44) bestimmt. Es gestattet mehr als 2 μ Tl pro Probe (meistens 50 ml Harn) nachzuweisen.

Fall Nr. 1

26jährige Q 24.10.1952 Krankenhausaufnahme, seit mehreren Tagen Schmerzen in den Beinen,
ab 3.11.1952 Haarausfall.

Therapie: U.a. Traubenzucker, Kochsalzinfusionen, Einläufe, Leberschutztherapie, Vitamin B.

Februar 1953 Entlassung.

Harnuntersuchung auf Thallium, s. Tab. 27 und Abb. 10.

Unters.Datum	mg Tl/l Harn
7.11.1952	3,70
13.11.1952	2,10
18.11.1952	1,10
20.11.1952	0,85
25.11.1952	0,57
28.11.1952	0,37
2.12.1952	0,30
5.12.1952	0,22
9.12.1952	0,13
16.12.1952	0,07
19.12.1952	0,06
3. 1.1953	0,01
9. 1.1953	negativ

Tab. 27

Konzentrationsabfall des Tl im Harn,
Fall Nr. 1 (Weinig et.al. 1962)

Fall Nr. 2:

42 J. ♂ Darmspasmen, starker Haarausfall, polyneuritische Beschwerden, Paraesthesien. Im Harn vom 2.4.1953 fanden sich 3,33 ml/l Tl.

Fall Nr. 3:

43 J. ♂ 6.5.1953 Klinikeinweisung, Leib- und Gliederschmerzen.
20.5.1953 starker Haarausfall.

Harnuntersuchungen auf Thallium
(Tab. 28, Abb. 11)

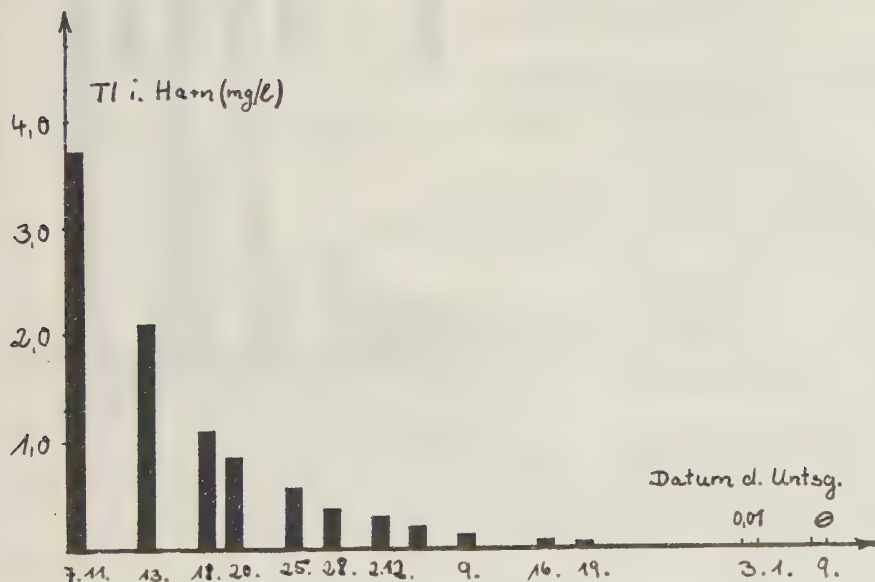


Abb. 10 Graph. Darstellung zu Tab. 27

Unters.Dat.	ml Tl/l Harn
1.6.1953	4,45
11.6.1953	0,83
13.6.1953	0,76
15.6.1953	0,71
17.6.1953	0,66
19.6.1953	0,54

Tab. 28 Konzentrations-
abfall des Tl
im Harn, Fall
Nr.3 (Weinig
et.al. 1962)

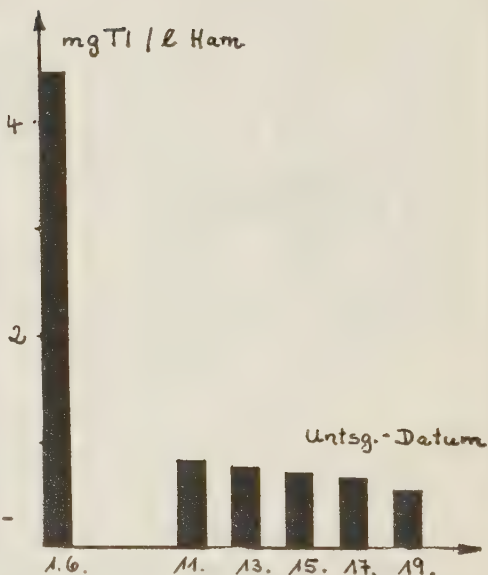


Abb. 11 Graph.Darstellung zu Tab.28

Fall Nr. 4

18 J. ♀

2.6.1955 Krankenhausaufnahme
seit einer Woche be-
stehende Beschwerden,
jetzt starker Haaraus-
fall.

Therapie: U.a. i.v. Dauertropf-
infusionen mit 5 %iger
Na-thiosulfat-
lösung, 250 ml/Tg. vom
25. bis 30.6.1955, Vitamin D.

1.7.1955 Entlassung, beschwerdefrei
Am 11.6.1955 waren 0,48 mg Tl/l im Harn.

Fall Nr. 5

43 J. ♀ - Zeliokörner an mehreren Tagen.

8. 3. bis 8.8.1955 1.Krankenhausaufenthalt wegen Nie-
renkoliken, dabei Haarausfall
28.11.1955 2.Krankenhausaufenthalt, Haaraus-
fall, Nierenbeschwerden, Oedeme
an den Füßen

Therapie: U.a. Vitamine, Phenothiazine, Laxantien, Diuretica.
Vom 1.12.1955 bis 9.12.1955 tgl. Infusionen mit 100 ml
Periston N, am 8.12.1955 500 ml NaCl 0,9 %.
Entlassung am 4.1.1956, gebessert. (Tab. 29, Abb. 12)

Unters.Dat.	mg Tl/l Harn
30.11.1955	0,82
3.12.1955	0,60
4.12.1955	0,41
6.12.1955	0,45
7.12.1955	0,21
9.12.1955	0,23
10.12.1955	0,17
11.12.1955	0,14
12.12.1955	0,12
13.12.1955	0,12
14.12.1955	0,10

Tab. 29

Konzentrationsabfall des Tl im Harn,
Fall 5 (Weinig et.al. 1962)

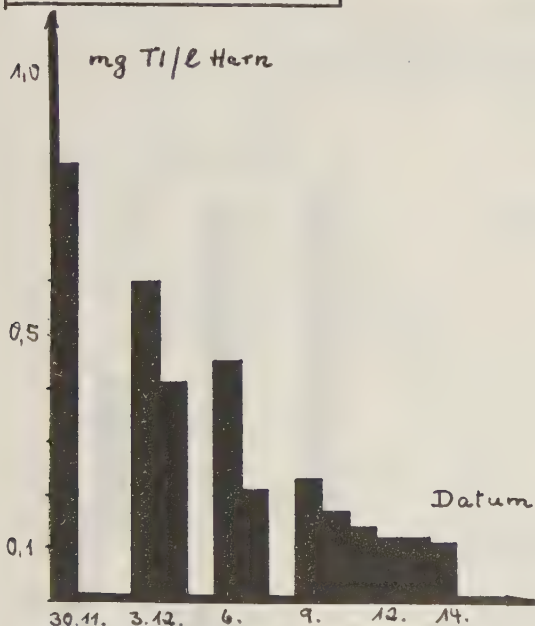


Abb. 12 Graph.Darstellung zu Tab.29

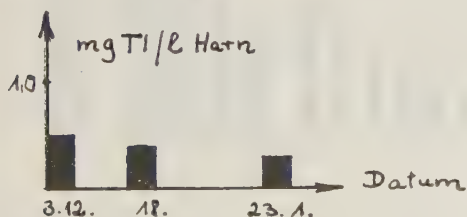


Abb. 13 Graph.Darstellung zu Tab. 30

Fall Nr. 6:

23 J. ♀ - angeblich
5.8.1957 nach-
mittags Ein-
nahme von
10 ml Zelio-
paste.
5.8.1957 abends Kran-
kenhausauf-
nahme, Ma-
genspülung.
TH Abführen
mit $MgSO_4$ und
Tierkohle.
15.8.1957 noch keine Be-
schwerden, kein
Haarausfall.
Harnuntersuchung am
15.8.1957: 5 mg Tl/l.

Fall Nr. 7:

26 J. ♂
14.11.1957 starker Haar-
ausfall, neu-
ritische
Schmerzen an
den Beinen,
ileusartige
Beschwerden.

Harnuntersuchung auf
Thallium (Tab. 30,
Abb. 13).

Unters.Dat.	mg Tl/l Harn
3.12.1957	0,50
18.12.1957	0,40
23. 1.1958	0,30

Tab.30 Konzentrations-
abfall des Tl
im Harn, Fall 7
(Weinig et.al.
1962)

Fall Nr. 8:

10 J. ♀ 2.4.1958 starker Haarausfall, Obstipation, Leibschmerzen.
 7.5.1958 Krankenhausaufnahme, beginnendes Haarwachstum.
 2.6.1958 Entlassung, beschwerdefrei.
 Harnuntersuchung auf Thallium am 14.5.1958: 0,03 mg Tl/l

Fall Nr. 9

20 J. ♂ ca. 14 Tage vor Krankenhausaufnahme unbekannte Menge Rattengift aufgenommen.
 25.3.1959 Krankenhausaufnahme, diffuser Haarausfall.
 Therapie: 1.4. bis 8.4.1959 je 500 ml Na-thiosulfatlösung 5 % i.v., außerdem am
 13., 16., 18., 22.4.
 6.4.1959 1 ml BAL.
 1.4. bis 8.4.1959 10 ml Calcium, am
 2.4.1959 2 x 10 ml Calcium.
 27.4.1959 Entlassung beschwerdefrei.
 Harnuntersuchungen auf Thallium (Tab. 31, Abb. 14).

Unters.Dat.	mg Tl/l Harn
25.3.1959	6,33
3.4.1959	5,91
14.4.1959	2,73

Tab. 31 Konzentrationsabfall des Tl im Harn, Fall 9 (Weinig et.al. 1962)

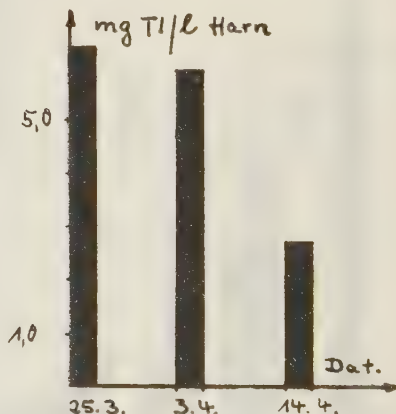


Abb. 14 Graph. Darstellung zu Tab. 31

Fall 10:

16 J. ♀ angeblich Anfang April Aufnahme einer Handvoll Zeliokörner
 11.5.59 Krankenhausaufnahme, büschelweise Haarausfall, angeblich schon seit 8 Tagen.

30.5.59 beginnendes Haarwachstum.

Therapie: 14. bis 23.5.1959 tgl. 10 ml Tecesal (Calciumthiosulfat), tgl. Benerva, Millicorten.

30.6.59 Entlassung, beschwerdefrei.

Harnuntersuchungen auf Thallium (Tab. 32, Abb. 15).

Unters.Dat.	mg Tl/l Harn
14.5.1959	1,42
16.5.1959	1,32
20.5.1959	0,63
22.5.1959	1,06
23.5.1959	0,53
24.5.1959	0,95
26.5.1959	0,50
28.5.1959	0,40
29.5.1959	0,50
2.6.1959	0,50
4.6.1959	0,42
7.6.1959	0,48
9.6.1959	0,25
11.6.1959	0,19
14.6.1959	0,19
17.6.1959	0,19
19.6.1959	0,14
21.6.1959	0,16
25.6.1959	0,06
29.6.1959	0,06
30.6.1959	0,08
6.7.1959	0,04
14.7.1959	negativ

Fall Nr. 11:

47 J. ♂ Einnahme von Zeliopaste kurz vor dem 11.6.1959.
11.6. - 22.6.1959 Krankenhausbehandlung, unklare Beschwerden.
25.6.1959 erneute Krankenhausaufnahme, Anfang Juli starker Haarausfall, Obstipation.

Harnuntersuchung auf Thallium am 9.7.1959: 0,59 mg Tl/l.

Fall Nr. 12:

5 J. ♂ Giftaufnahme vermutlich am 7.3.1960.
9.3.1960 Gastroenteritis
15.3.1960 Polyneuritis Arm und Bein
21.3.1960 ausgeprägter Haarausfall
Harnuntersuchungen auf Thallium (Tab. 33, Abb. 16).

Tab. 32 Konzentrationsabfall des Tl im Harn, Fall 10 (Weinig et.al.1962)

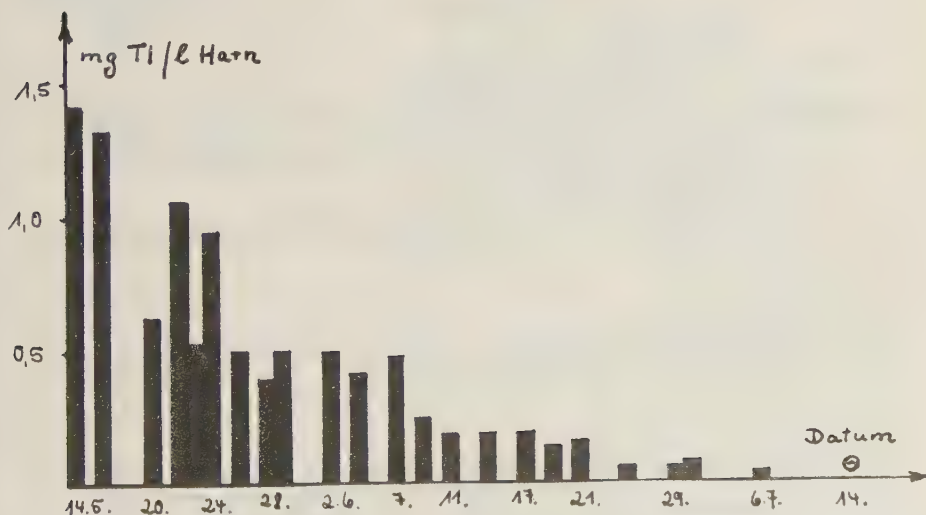


Abb. 15 Graphische Darstellung zu Tab. 32

Unters.Dat.	mg Tl/l Harn
21.3.1960	2,50
30.3.1960	1,04
8.4.1960	0,78
20.4.1960	0,35

Tab. 33 Konzentrationsabfall des Tl im Harn, Fall 12 (Weinig et.al. 1962)

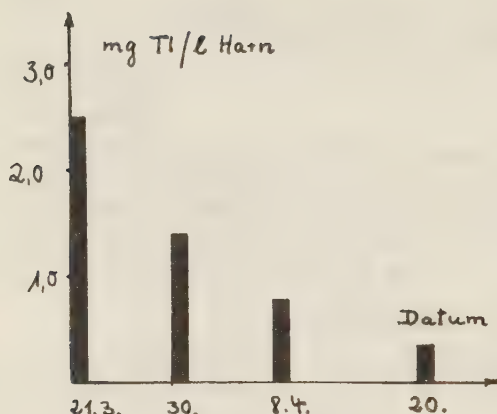


Abb. 16 Graph. Darstellung zu Tab. 33

Fall 13:

29 J. ♀ 17.4.1960 angeblich Zeliopaste eingenommen.

8 Tage später Paraesthesien, heftige Schmerzen an den Beinen.

2.5.1960 starker Haarausfall, Obstipation.

Therapie: vom 5.5. bis 12.5.1960 tgl. 250 ml 5 %ige Na-thio-sulfatlösung, vom 4.5. bis 15.5.1960 tgl. 100 ml Antidotum metallorum Sauter, u.a. Vitamin B₁ und B₁₂, Pyramidon.

28.6.1960 Entlassung, neurologische Residuen.

Harnuntersuchungen auf Thallium (Tab. 34, Abb. 17).

Unters.Dat.	mg Tl/l Harn
4.5.1960	7,80
5.5.1960	1,05
6.5.1960	2,20
7.5.1960	3,10
9.5.1960	3,40
13.5.1960	1,50
16.5.1960	0,92
18.5.1960	0,68
24.5.1960	0,31
26.5.1960	0,21

Tab. 34 Konzentrationsabfall des Tl im Harn, Fall 13

Fall I:

Etwa 30 Tage nach Giftaufnahme (Suicidversuch mit Zeliokörner) 0,9 bis 0,1 mg Tl/l Harn.

Fall II:

11.6. bis 19.8.1957 Krankenhausaufenthalt, Giftquelle nicht geklärt. Angeblich Anfang Juni erkrankt. Harnuntersuchungen auf Thallium (Tab. 35, Abb. 18).

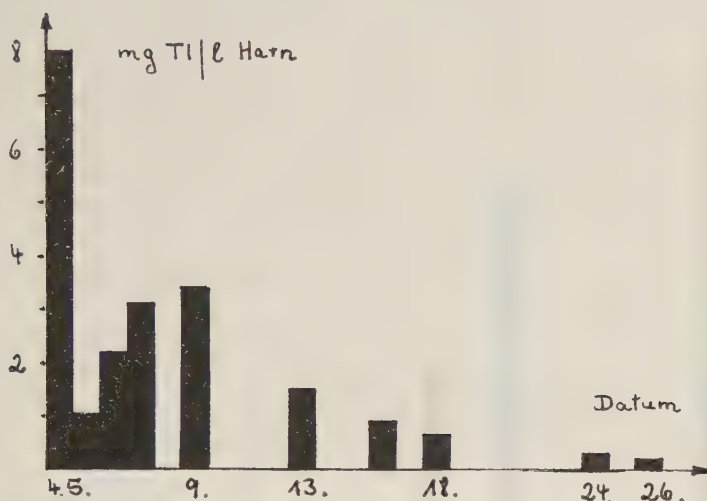


Abb. 17 Graphische Darstellung zu Tab. 34

Unters. Dat.	mg Tl/l Harn
14.6.1957	0,3975
2.7.1957	0,2930
9.7.1957	0,1500
19.7.1957	0,0530
25.7.1957	0,0405
30.7.1957	0,0325
14.8.1957	0,0240

Tab. 35 Konzentrationsabfall des Tl im Harn, Fall II (Weinig et.al.1962)

Fall III:

Angeblich am 22.3.1949 1/2 Paket Rattitod eingenommen, am 27.3.1949 1/2 Tube Zeliopaste vormittags und 1 1/2 Tuben am Nachmittag.
Harnuntersuchungen auf Thallium (Tab. 36, Abb. 19)

Unters. Dat.	mg Tl/l Harn
2. - 3. Tg.n.Giftaufn.	25 ± 5
8. - 10. " " "	9 ± 1
20. - 30. " " "	2,5 ± 0,5
40. - 50. " " "	1,5 ± 0,5
55. " " "	1,0 ± 0,2

Tab. 36

Konzentrationsabfall von Tl im Harn, Fall III (Weinig et. al. 1962)



Abb. 18 Graphische Darstellung zu Tab. 35

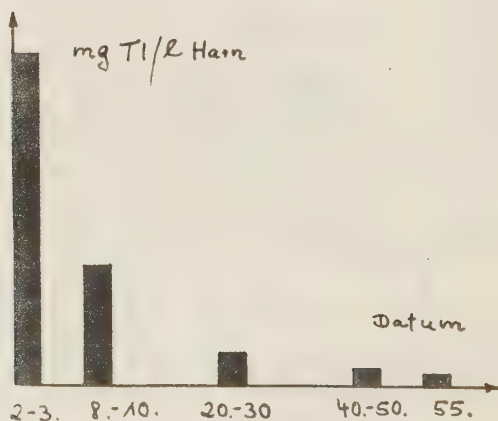


Abb. 19
Graphische Darstellung zu
Tab. 36

Bei Fall I und III wurde zur Thalliumbestimmung im Urin das Verfahren **B r e t s c h n e i d e r** verwandt (Weinig 1962). Im Fall II erfolgte der gleiche Aufschluß und die Aetherextraktion des Thallibromides, anschließend Konzentrationsfällung

durch MnO_2 , Verdampfung im O_2 -Strom auf Aluminiumelektroden und Aufnahme des Funkenspektrums.

Weinig und Schmidt (1962) nahmen als zeitlichen Bezugspunkt für den Konzentrationsabfall des Thalliums im Harn den Haarausfall und unterschieden einzelne Perioden:
 Beginn des Haarausfalls - meist nach 14 Tagen bemerkt.
 Starker Haarausfall (büschelweise) - Höhepunkt nach ca. 21 Tagen.
 Beendigung des Haarausfalls - ca. in der 5. Woche.
 Neuwachstum der Kopfhare - ca. 6. - 8. Woche (wird meist erst in der 8.-9. Woche bemerkt).

Unter diesen Kriterien trugen die Autoren die Werte ihrer Vergiftungsfälle in ein halblogarithmisches Koordinatensystem ein, wobei die Abszisse die Tage nach dem Vergiftungsbeginn und die Ordinate die Thalliumkonzentration in mg/l enthalten. (Abb. 20)

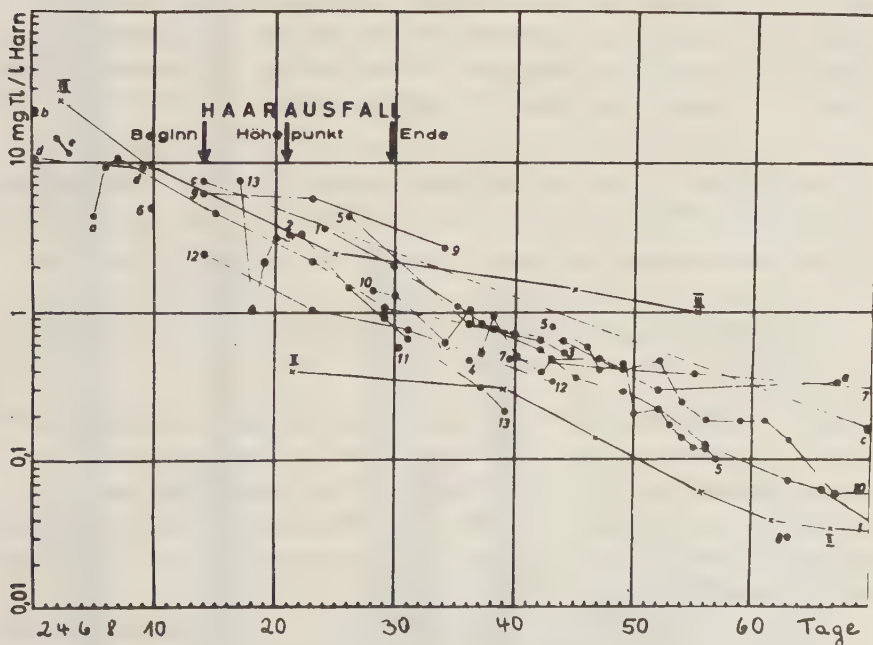


Abb. 20 Die Tl-Konzentrationen im Harn der beschriebenen Fälle in Bezug auf den Haarausfall (Weinig et.al.1962)

Aus dem Verlauf des Kurvenbündels lasen die Autoren eine Halbwertszeit in Bezug auf die Ausscheidungskonzentration des Thalliums im Harn ab. Diese Halbwertszeit soll etwa 9 bis 11 Tage betragen. Außerdem fanden sie, daß bei subletalen Vergiftungen die Höhe der Thallium-Harnkonzentrationen mit den einzelnen Vergiftungsstadien in etwa übereinstimmten. Es ergäbe sich also die Möglichkeit, aus einer bestimmten Konzentration im Harn und dem Haarausfall als Bezugspunkt, einen Hinweis auf Beginn und Ausmaß der Vergiftung zu erhalten.

Weiterhin ergäbe sich in den meisten Vergiftungsfällen ein anfänglicher Anstieg der Thallium-Harnkonzentration, der nach 4 bis 6 Tagen jedoch beendet sei (Resorption und Verteilung). Aus der Kurve ersehe man, daß nach der Giftaufnahme im Verlauf von Wochen eine ständig abfallende Tendenz bestehe.

W e i n i g und S c h m i d t (1962) führten die in den einzelnen Kurvenverläufen aufgetretenen beträchtlichen Schwankungen an aufeinanderfolgenden Tagen auf methodische, therapeutische oder regulative Einflüsse von seiten des Organismus oder durch die toxisch geschädigten Nieren zurück. Es wurden von den Autoren folgende Ergebnisse zusammengefaßt:

1. Bei subletalen Thalliumvergiftungen fällt die Thalliumkonzentration im Harn im Laufe von Wochen ziemlich gesetzmäßig ab. Die anfänglichen Harnkonzentrationen liegen um 10 mg/l.
2. Die Halbwertszeit im Bezug auf die Ausscheidungskonzentration des Thalliums im Harn beträgt etwa 9 bis 11 Tage. Hieraus ergibt sich eine Ausscheidungsdauer von 2 bis 3 Monaten, bis unter 0,01 mg Tl/l Harn erreicht sei.

In einer späteren Arbeit von W e i n i g und S c h m i d t (1966) untersuchten die Autoren die Verteilung des Thalliums im Organismus bei tödlicher Thalliumvergiftung. Sie kamen zu dem Resultat, daß bei schweren Vergiftungen etwa 100 ml Tl den Körper in den ersten 10 Tagen wieder verlassen, wobei die Ausscheidungskurve einer Exponentialfunktion folge.

G r o s f e l d (1962) beobachtete bei einem 47jährigen Mann, der eine unbekannte Menge thalliumhaltigen Giftes aufgenommen hatte, 5 Monate lang die Ausscheidung von Thallium durch den Urin. Die Behandlung des Patienten bestand in Gaben von Antidotum metallorum Sauter und EDTA (vom 15. - 22. November).

Tab. 37 und Abb. 21.

Datum	Tl-Ausscheidung im Urin	
10.11.	2,9	mg/l
23.11.	1,5	mg/l
25.11.	750	$\mu\text{g/l}$
30.11.	1,25	mg/l
5. 1.	150	$\mu\text{g/l}$
1. 4.	20	
15. 9.	negativ	

Tab. 37

Ausscheidungsverlauf des Tl eines Falles (Grosfeld 1962)

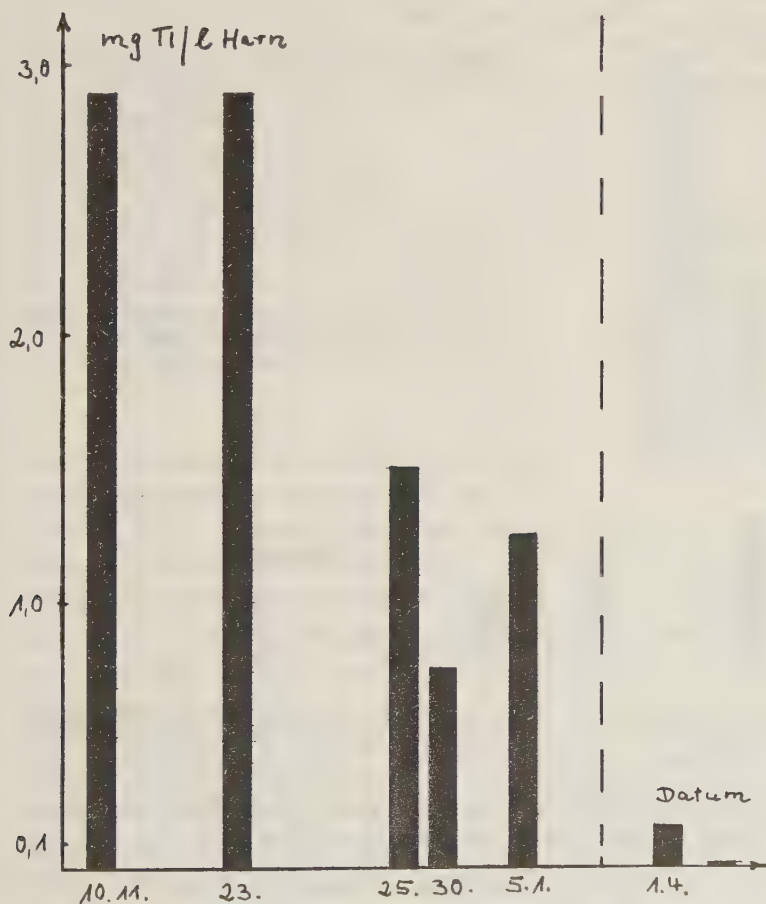


Abb. 21 Graphische Darstellung zu Tab. 37 (Grosfeld 1962)

Von G r u n f e l d (1963) wurde der Fall eines 18jährigen jungen Mannes (160 cm/45 kg) beschrieben, der eine Tube Rattengift zweimal im Abstand von 3 Tagen in suizidaler Absicht zu sich genommen hatte. Thallium wurde vom 20. bis 41. Tag nach der Vergiftung im Urin nachgewiesen.

Die Behandlung bestand in Gaben von BAL, womit der Autor einen glänzenden klinischen Erfolg, besonders die neuropsychologische Symptomatik betreffend, erzielte.

Tage nach Verg.	Tl im Urin (mg/l)
20.	1,350
22.	1,123
28.	0,840
32.	0,479
41.	0,380

Tab. 38

Ausscheidungsverlauf des Tl im Harn eines Pat. (Grunfeld 1963)

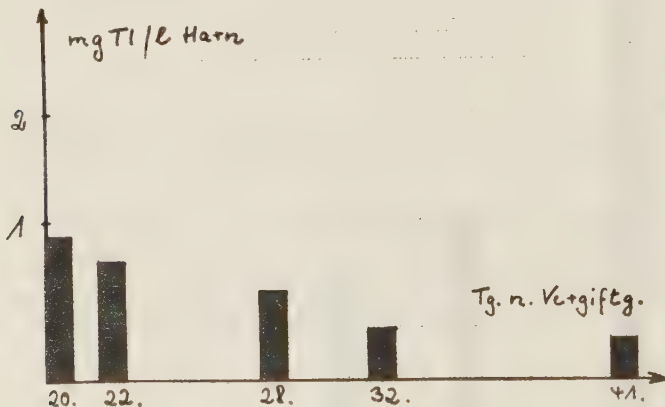


Abb. 22

Graph. Darstellung zu Tab. 38

Der Patient wurde am 77. Tag nach der Klinikaufnahme beschwerdefrei entlassen.

4 weitere Fälle werden von G r u n f e l d (1964) beschrieben, sie sind in Tabelle 20 wiedergegeben worden.

R o c h e et. al. (1964) berichten folgenden Fall:

17 J., ♂ (59 kg) - 1g Tl-sulfat in suizidaler Absicht am 14.8.1962 eingenommen.

16.8.1962 Behandlungsbeginn: BAL 200 mg alle 6 Stunden, 36 Stunden lang (insgesamt 1,8 g), dann

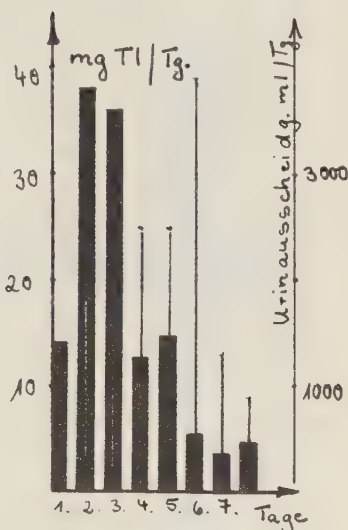
alle 12 Stunden 8 Tage lang
(400 mg/Tag), d.h. insgesamt 5 g
BAL.

Ca-EDTA 1,5 g/Tag während 6 Tagen (insgesamt 9 g) - dann 1,5 g
alle 3 Tage über 15 Tage (also 15,5 g).
Cystine, 2 g/Tag, Vitamin B-Komplex, Antibiotica, Elektrolyt-
substitution während des Erbrechens, 8 Tage lang hypertone
Traubenzuckerlösung i.v..

Thallium im Urin wurde mittels der polarographischen Methode
nachgewiesen. (Tab. 39, Abb. 23)

Beh. Tg.	Tl-Aussch. im Urin mg/Tg	Urin-Ausschd. pro Tag (ml)
1.Tg.	14,140	1100
2.Tg.	38,100	3000
3.Tg.	36,256	2200
4.Tg.	12.900	2500
5.Tg.	14,800	2500
6.Tg.	5,538	3900
7.Tg.	3,884	1300
8.Tg.	4,680	900

Tab. 39 Tl-Ausscheidungsverlauf und
Urinausscheidung/Tg bei
einem Pat. (Roche et.al.
1964)



Die Thalliumausscheidung im Urin wäh-
rend der ersten 8 Tage betrug ca.
130 mg. Da ca. 660 mg Thallium ein-
genommen worden waren, sind das
also 1/5 der aufgenommenen Menge.

Abb. 23 Graphische Dar-
stellung zu
Tab. 39

A r n o l d et.al. (1964) beschäftigten sich in ihrer Arbeit
mit dem Haarausfall und der Thallium-Urinausscheidung eines
19jährigen Soldaten, der offenbar am 11.11.1962 eine, wie spä-
tere Berechnungen ergaben, Menge von einer 1/2 Tube Zeliopa-
ste (> 300 mg Tl-sulfat bzw. 200 mg reines Tl) in suizidaler
Absicht eingenommen hatte. Als am 4.12.1962 plötzlich Haar-
ausfall einsetzte, erfolgte die Einweisung in das Lazarett.
Anhand der Symptomatik war sofort der Verdacht auf Thallium
gegeben, und der Nachweis im Stuhl und Urin war positiv. Die
Lazarettbehandlung erfolgte vom 12.12.1962 bis 1.2.1963, d.h.
vom 31. bis 82. Tag nach der mutmaßlichen Giftaufnahme. Wäh-
rend dieser Zeit wurden sowohl die Thallium-Urinausscheidung

als auch die Thallium-Kotausscheidung anfangs täglich, später in 2tägigem, dann in wöchentlichem und später in monatlichem Intervall mittels Analysemethode nach F r e t w u r s t und L o c h m a n n (1954/55), vorwiegend in Doppelbestimmungen verfolgt (Tab. 40).

Datum	Urin (ml/24 Std.)	Tl-Gehalt auf Tl-Mengen ber. Urin (μ g)
13.12.1962	ca. 1000	2500
14.12.1962	ca. 1500	1550
15.12.1962	1500	1150
17.12.1962	800	1130
18.12.1962	850	1215
19.12.1962	1910	2200
20.12.1962	1010	700
21.12.1962	2700	1585
22.12.1962	1600	695
23.12.1962	2000	2095
26.12.1962	1880	720
27.12.1962	1100	505
28.12.1962	1100	1535
29.12.1962	2000	1840
30.12.1962	1650	505
31.12.1962	1000	435
1. 1.1963	750	400
2. 1.1963	1200	370
3. 1.1963	850	350
4. 1.1963	1360	280
5. 1.1963	1150	410
6. 1.1963	1450	410
10. 1.1963	1400	180
17. 1.1963	1050	215
23. 1.1963	1250	240
5. 2.1963	1200	190
12. 2.1963	1200	180
26. 2.1963	1200	195
5. 3.1963	1200	210
3. 4.1963	1200	150
4. 5.1963	1200	-

Tab. 40

Ausscheidungs-
menge
von Urin und entsprech.
Tl-Ausscheidung eines
Pat. (Arnold et.al.
1964)

Die Autoren sind der Ansicht, daß der aufgezeichnete Analysebefund zunächst nur scheinbar zu einem gewissen Gegensatz zu den Ergebnissen von W e i n i g und S c h m i d t (1962) und F r e t w u r s t und L o c h m a n n (1954/55) stünde, weil die täglich ermittelten Thalliummengen zum Teil recht erheblich schwankten. Wenn man jedoch die Tabellenwerte wochenweise zusammenfasse, zeige sich deutlich eine abfallende Tendenz der Thalliumkonzentration bzw. der Gesamtausscheidungs-
menge, dem Verlauf einer Exponentialkurve angenähert (Abb. 25).

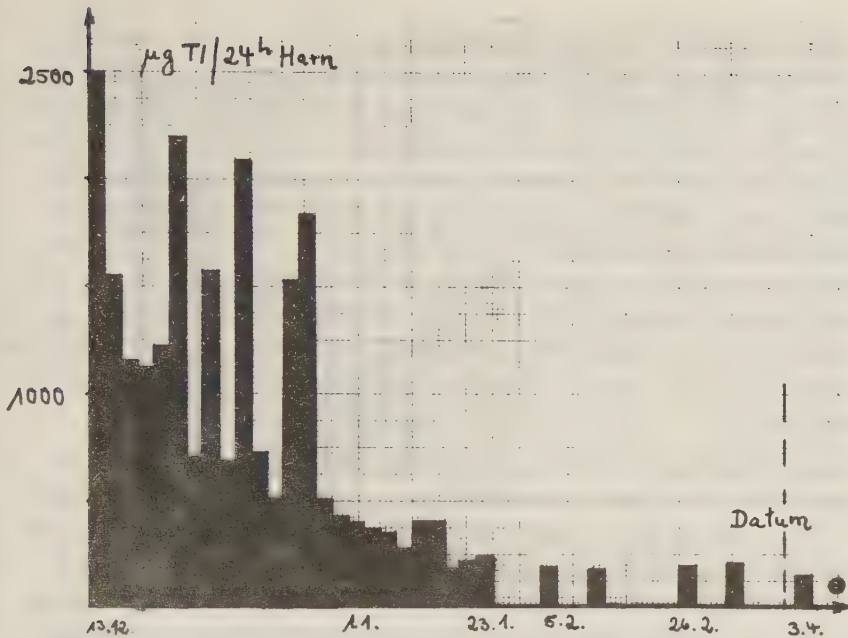


Abb. 24 Graph. Darstellung zu Tab. 40

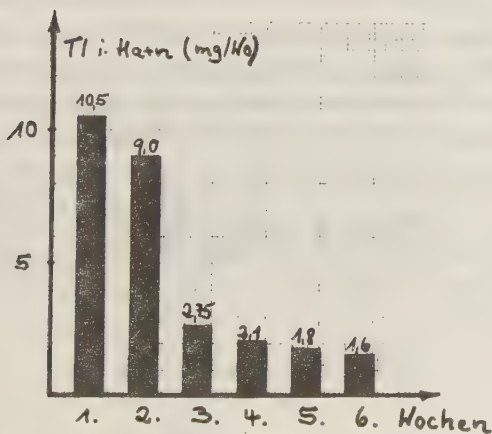


Abb. 25

Wochenweise Zusammenfassung der Tl-Ausscheidungswerte (Arnold et.al.1964)

Die Thalliumwerte in den Kotproben, so schreiben die Autoren weiter, zeigten nicht diesen exponentiellen Abfall; anfänglich lägen sie niedriger als im Urin, nach 4 Wochen seien sie ungefähr gleich, bis dann die Thalliummenge im Kot den Urinwert wesentlich übersteige (berechnet auf die Gesamtausscheidung). Außerdem sei das Thallium im Kot noch 4 Wochen länger nachgewiesen worden als im Urin. Das prozentuale Verhältnis der Gesamtausscheidung des Thalliums im Urin und Kot habe im vorliegenden Vergiftungsfall 55 % (Urin) zu 45 % (Kot) betragen. Diese Zahlen seien lediglich als Hinweis zu werten, da die Thalliumausscheidung der ersten 4 Wochen nach der Vergiftung nicht bekannt sei.

Die Autoren fühlen das Auf und Ab in der täglichen Thalliumausscheidung auf besondere Stoffwechselregulationen oder therapeutische Maßnahmen zurück. Sie schließen sich der Ansicht von André et. al. (1960) an, wonach bei erhöhter Flüssigkeitsausscheidung (z.B. vermehrte Diurese, z.B. Diarrhoen) wahrscheinlich in der Mucosa des Colons deponierten Tl-Mengen vermehrt mobilisiert und ausgeschwemmt werden könnten. Auch in dem hier aufgeführten Falle seien die vermehrten Thalliumausscheidungsmengen immer dann gefunden worden, wenn Diarrhoen bestanden hätten.

A r n o l d et. al. (1964) vergleichen ihren Fall mit dem Fall Nr. 10 aus der Arbeit von W e i n i g und S c h m i d t (1962), da sich eine gewisse Ähnlichkeit einmal in der Anamnese, zum anderen in den Thalliumausscheidungswerten beider Fälle gezeigt habe (Abb. 26). Beide Patienten seien 4 Wochen nach der mutmaßlichen Tl-Aufnahme in klinische Behandlung gekommen.

Abschließend bemerken die Autoren, daß es nur in ganz besonderen Fällen möglich sein werde, mit Hilfe weniger Ausscheidungswerte sowohl im Urin als auch im Kot Rückschlüsse auf den Zeitpunkt der Thalliumaufnahme als auch auf die eingenommene Giftmenge abzuleiten.

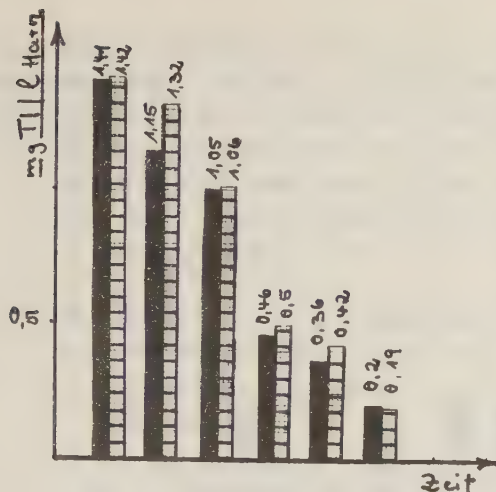


Abb. 26

Vergleich der Tl-Ausscheidung im Urin. (Es wurden nur einige Werte aus beiden Tabellen verwendet).

■ Fall 10 von Weinig und Schmidt (1962)
 ▨ eigener Fall d. Autoren

R o d e r m u n d et.al. (1969) beschrieben ausführlich einen Fall von Thalliumvergiftung beim Erwachsenen. Ein 39jähriger Mann (171 cm/ 73 kg) nahm in betrunkenem Zustand 1/2 Tube Zelio-paste zu sich. Am gleichen Tage erfolgte die Einweisung in das Heimatkrankenhaus, es wurde eine Magenspülung durchgeführt. Sonst keine Therapie. 3 Wochen später erneute Einweisung in eine andere Klinik wegen starken Haarausfalls und Schmerzen in den Beinen. Die quantitative Thalliumbestimmung wurde nach einem von G o e n e c h e a und S e l l i e r (1967) entwickelten Verfahren durchgeführt. Nach der nassen Zerstörung des biologischen Materials mit konzentrierter Salpetersäure wurde das Thallium mit einer Lösung von DADDTc in Tetrachlorkohlenstoff bei saurem pH extrahiert. Die spektrografische quantitative Thalliumbestimmung wurde mit Hilfe eines zugefügten Vergleichselementes (Indium) durchgeführt.

Tg. nach Giftaufn.	Konzentrat.im Urin (p/kp)
32.	200
33.	300
35.	115
36.	90
39.	120
40.	85
42.	63
44.	80
47.	50
51.	50
52.	60

Tab. 41

Im Urin gefundene Tl-Konzentrationen (Rodermund et. al. 1969)

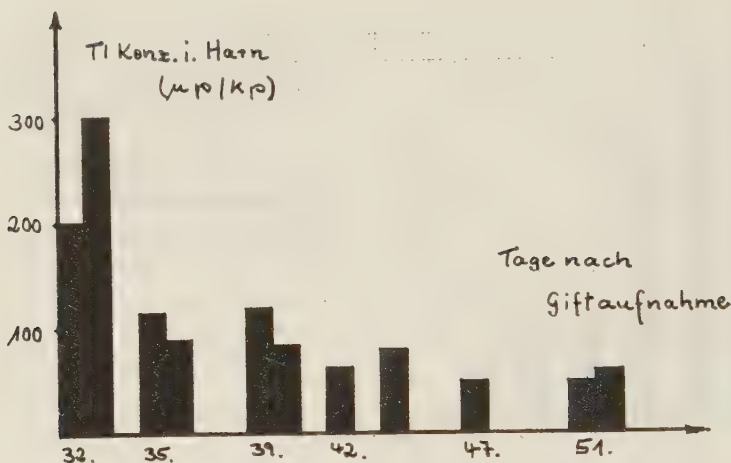


Abb. 27
Graph. Dar-
stellung
zu Tab. 41

Die Autoren bemerken, daß die festgestellten Thalliummengen etwas unterhalb der von We i n i g und S c h m i d t (1962) lägen, sich jedoch gut in deren graphische Darstellung einordnen ließen. Allerdings seien die Thalliumkonzentrationen im Urin etwas rascher abgesunken und schon am 40. Tag seien die Werte unterhalb von $100 \mu\text{p}/\text{kp}$ gelegen. Es seien ebenfalls wie bei obigen Autoren erhebliche Konzentrationsschwankungen beobachtet worden, wie man aus der nachfolgenden Graphik entnehmen könne; die abfallende Tendenz sei aber deutlich zu erkennen gewesen (Abb. 24).

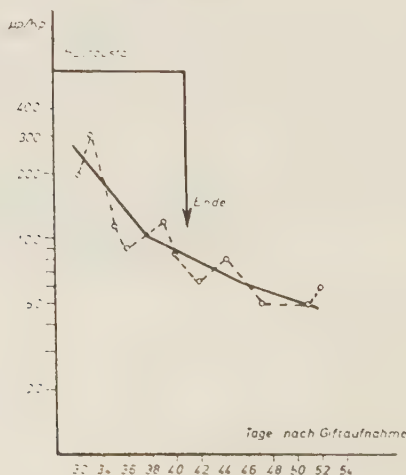


Abb. 28
Tl-Ausscheidungsverlauf
in Bezug auf den Haaraus-
fall

Bei einem weiteren Fall, bei dem weder die eingenommene Giftmenge noch der Zeitpunkt der Giftaufnahme bekannt waren, beobachteten die Autoren innerhalb von 20 Tagen einen Konzentrationsabfall von $1000 \mu\text{p/kp}$ auf etwa $50 \mu\text{p/kp}$ Thallium im Urin. Ausserdem wurde festgestellt, daß der Konzentration von $50 \mu\text{p/kp}$ im Urin eine Konzentration von $150 \mu\text{p/kp}$ im Stuhl gegenüberstand.

C. im Kindesalter (unter Berücksichtigung der Therapie)

Thalliumvergiftungen kommen vor:

1. in Selbstmordabsicht,
2. in Mordabsicht,
3. als Zufallsvergiftungen (z.B. kosmetische Präparate),
4. bei therapeutischen Gaben von Tl,
5. bei gewerblichen Vergiftungen.

Während Punkt 5 für den Pädiater völlig uninteressant ist, ist Punkt 3 die häufigste Form der Thalliumvergiftung bei Kindern. An zweiter Stelle steht in der Literatur wohl Punkt 4, die Vergiftung bei therapeutischen Gaben von Thallium, aber auch als Mordgift ist Thallium bei Kindern angewandt worden. Selten sind die suizidalen Thalliumvergiftungen. (z.B. B o h n e n k a m p 1937, V e r s i e et. al. 1963). Seit ungefähr 1920 wurden Thalloverbindungen in großem Maße in der Dermatologie als Epilationsmittel verwandt. Vorschriften hierfür wurden von B u s c h k e und L a n g e r (1927) ausgearbeitet (S c h e d i f k a 1966). Dabei sagten die Autoren, daß die therapeutische Dosis bei Thallium sehr nahe der toxischen läge. Gute Anwendungsmöglichkeiten seien bei Kindern vor der Pubertät (bis 12 Jahren) gegeben; dagegen solle man bei Erwachsenen Vorsicht walten lassen. Wegen der Kumulationsgefahr sei das Thalliumazetat in einer einmaligen Dosis zu geben, die frühestens nach 8 Wochen wiederholt werden dürfte. Sie setzten die Dosierung für den Epilierungseffekt mit:

- 8 mg/kg Tl-Azetat bei Erwachsenen
- 5 mg/kg Tl-Azetat bei Säuglingen
- 8,5 mg/kg Tl-Azetat bei Kindern fest.

In Tab. 42 wurden wiederum die Autoren zusammengefaßt, bei denen lediglich einmalige Angaben über die Thalliumausscheidung im Urin gefunden werden konnten.

Autor	Pat.	aufgen. Tl-Menge	Tl-NW im Urin	Zeitpkt. des NW	NW-Methode
Brennecke (1935)	15 J. ♀	ca. 0,31 g Tl	neg.	5 Wo. nach Giftaufn.	spektrogr.
Bohnenkamp (1937)	15 J. ♀	1 Schtl. ZK	pos.	weng. Tge. nach beg. Haarausf.	spektralanal.
Grübel (1938)	10 J. ♀	ca. 0,35 g Tl-sulf.	pos.	3 Wo. nach Giftaufn.	funkenspektr.
Domnitz (1960)	2 1/2 J. ♂	unbek.	1,48 mg /24 Std. Urin	10 Mo. nach Haarausf. Beg., 2 Wo. nach Ver- schlecht.	nicht angeg.
Buelens (1961)	2 J.	unbek.	1,77 mg Tl/l	3 Wo. nach mutmaßl. Vergiftg.	v. Verf. nicht angegeb.
Grosfeld (1962)	2 J. ♀	unbek.	4 µg Tl/l	bei besteh. Haarausf.	v. Verf. nicht angegeb.
Bendl (1969)	3, 10 J. ♂	unbek.	2,1 mg /l 2,6 mg /l	ca. 2 Mo. nach Verg. "	spektr. chem. spekt. fotom.

Tab. 42 Zusammenstellung der Autoren, die einmalige Angaben über die Tl-Ausscheidung bei der kindlichen Tl-Intoxikation machten.

D o m n i t z (1960) beschrieb einen weiteren Fall kindlicher Thalliumvergiftung:

Ein 3 Jahre alter farbiger Junge wurde nach einwöchentlicher Krankheitsgeschichte in der Klinik aufgenommen. Das Kind hatte Tabletten, die 3 % Tl-sulfat enthielten, eingenommen. 4 Tage nach Klinikaufnahme begann büschelweise Haarausfall. Verschiedene Untersuchungen auf Thallium im 24 Stunden-Urin ergaben die Werte von: 2,33 , 3,1 , 8,5 , 3,71 mg/Tg.-Urin. (Abb. 29)

Die Therapie war rein symptomatisch, das Kind konnte am 24. Tag mit einer leichten Restataxie entlassen werden.

Zwei Fälle von Thalliumvergiftung im Kindesalter beschrieben auch W e i n i g und S c h m i d t (1962) (S. 52/53).

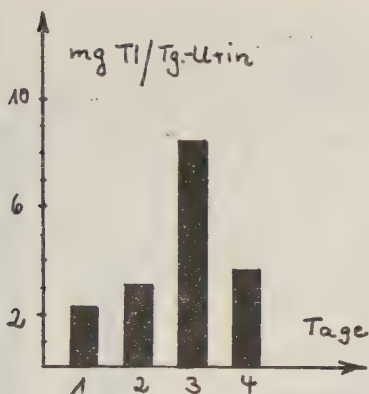


Abb. 29

Ausscheidungsverlauf von Tl im Urin bei einem Fall kindlicher Tl-Vergiftung (Domnitz 1960)

Smith und Doherty (1964) beschrieben neben einem Vergiftungsfall eines 18jährigen (s.S.106) 2 Fälle von kindlicher Thalliumvergiftung.

Fall 1:

6,8 J. alter Bub erkrankte am 1. Februar 1963, die Klinikeinweisung erfolgte am 8. Februar, die in die Kinderklinik am 9. Februar. Zu Hause hatte man ein Tl-haltiges Rattengift ausgelegt, und man vermutete, daß das Kind davon gegessen hatte. Am 18. Februar bemerkte man Haarausfall. Am 20. Februar und an den darauffolgenden Tagen wurde Thallium im Urin quantitativ nachgewiesen. Da noch Urin vom 17. Februar vorhanden war, wurde auch darin der Thalliumnachweis geführt.

Die Behandlung bestand in Dithizon peroral, 20 mg/kg KG für 5 Tage (es erfolgte eine spontane Besserung), EDTA, 750 mg tgl. i.v. für 5 Tage und DL-penicillamin, 750 mg/Tg i.v. für 5 Tage (Tab. 43 und 44, Abb. 30).

Dat.	Urin ml/24 h	Spezif. Gewicht	Tl-Aussch.		Stand. Tl (mg/l)*	Stand. Tl- Aussch. pro l/ quantit. Tl-Expr.
			mg/24 h	mg/l		
27.3.	415	1,002	0,04	0,10	0,11	2,75
28.2.	510	1,024	0,06	0,12	0,12	2,0
29.3.	430	1,024	0,05	0,11	0,11	2,2
30.3.	335	1,026	0,03	0,08	0,07	2,33
31.3.	495	1,026	0,04	0,08	0,08	1,75
2.4.	375	1,024	0,02	0,04	0,04	2,0
3.4.	318	1,025	0,03	0,09	0,08	2,0
5.4.	350	1,026	0,03	0,07	0,06	2,66
7.4.	315	1,032	0,02	0,08	0,06	2,0
11.4.	340	1,026	0,01	0,02	0,02	3,0

Tab. 43 Tl-Ausscheidung im Urin bei Fall 1 (Smith und Doherty 1964), Umrechng. in stand. Tl-Ausscheidung.

* Konz. von Tl/l bezogen auf ein spezif. Gew. von 1,024

Datum	Tl-Ausschd. mg/l	Stand. Tl mg/l*	Antidot- Therapie
11.2.	12.2	29.3	KCl
12.2.	5,64	-	
19.2.	3.3	13.2	KCl
20.2.	3.8	13.0	KCl
21.2.	0.58	6.95	KCl
22.2.	3.95	7.9	KCl
23.2.	3.6	7.8	(Dithizon KCl
24.2.	2.4	7.2	(Dithizon KCl
25.2.	1.45	4.35	(Dithizon KCl
26.2.	2.25	7.75	(Dithizon KCl
27.2.	1.65	4.0	(Dithizon KCl
28.2.	1.62	4.35	(Dithizon KCl
2.3.	1.18	4.05	
4.2.	2.37	4.38	
6.3.	2.27	3.41	
8.3.	2.24	2.83	
23.3.	0.36	0.43	
25.3.	0.14	0.14	
14.6.	0.02	0.02	

Tab. 44

Tl-Ausscheidung in Bezug auf die Therapie, Fall 1 (Smith und Doherty 1964)

*Konz. v. Tl/l bzg. auf ein spezif.Gew. von 1,024

Leider fehlen zu den Thalliumwerten in Tab. 44 die Volumenelemente der 24 Stunden-Urinausscheidung und somit Angaben zur täglichen Gesamtausscheidung von Thallium durch den Urin.

Smith und Doherty (1964) sahen, daß die Konzentration der Thalliumausscheidung /l Urin offensichtlich in keinem Verhältnis zur angewandten Therapie oder Dauer der Erkrankung stand. Wenn sie jedoch die Konzentration von Thallium/l in Bezug zum spezifischen Gewicht des Urins (1024) setzten, zeigte sich, daß während der 2 Wochen, in denen der Urin genau quantitativ bestimmt worden war, die Thalliumausscheidung /l konstant blieb. Die so standardisierte Thalliumausscheidung im Urin stand bei Fall 1 und auch bei Fall 2 in direkter Beziehung zur Dauer der Krankheit und wurde durch keine gegebenen Antidote verändert (stetiger Abfall im Verlauf der Erkrankung).

Bei Fall 2 wurde übrigens die Thalliumausscheidung im Urin 17 Wochen lang nachgewiesen.

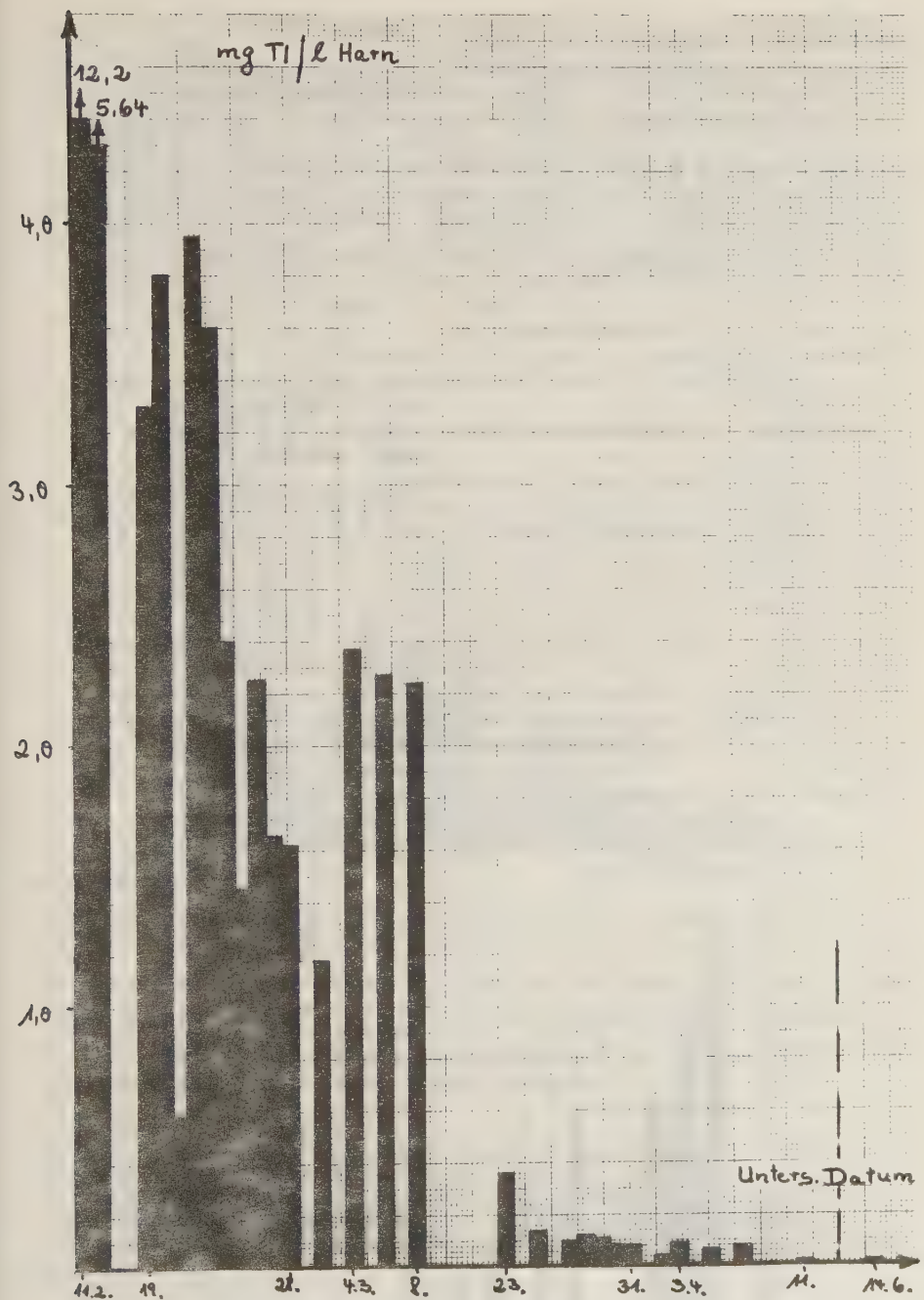


Abb. 30 Graph. Darstellung zu Tab. 43 und 44

Fall 2:

11,11 J. Q (Schwester zu Pat. 1). Vergiftungsmodus wie bei Fall 1. Die ersten Symptome traten am 21. Januar 1963 auf, am 15. Februar begann der Haarausfall. Es erfolgte die Einweisung in die Klinik. Thallium wurde vom 17.2. bis 14.6.1963 im Urin nachgewiesen (siehe Tab.45).

Die Behandlung erfolgte mit KCl, 3,6 g/Tg. peroral vom 22. Februar bis 1. März.

Dithizon 20 mg/kg peroral vom 25. Februar für 5 Tage.

EDTA, 1,6 g und KCl, 1 g tgl. i.v. vom 11. März bis 15. März.

Datum	Tl-Ausschd. im Urin (mg/l)	Stand.Tl (mg/l*)
17.2.	2,07	-
20.2.	7,6	7,9
21.2.	3,3	3,6
22.2.	5,9	6,7
23.2.	4,0	4,0
24.2.	4,25	4,0
1.3.	4,1	3,8
3.3.	2,25	2,7
6.3.	1,33	1,6
8.3.	0,9	0,9
11.3.	1,82	1,6
14.6.	0,04 (0,06)	0,04 (0,06) Angabe im Text

Tab. 45

Tl-Ausscheidung im Urin bei Fall 2, Umrechnung in standardisiertes Tl (Smith und Doherty 1964)

*Die Thalliumkonzentration /l bezogen auf das spezif.Gew. des Urins von 1,024.

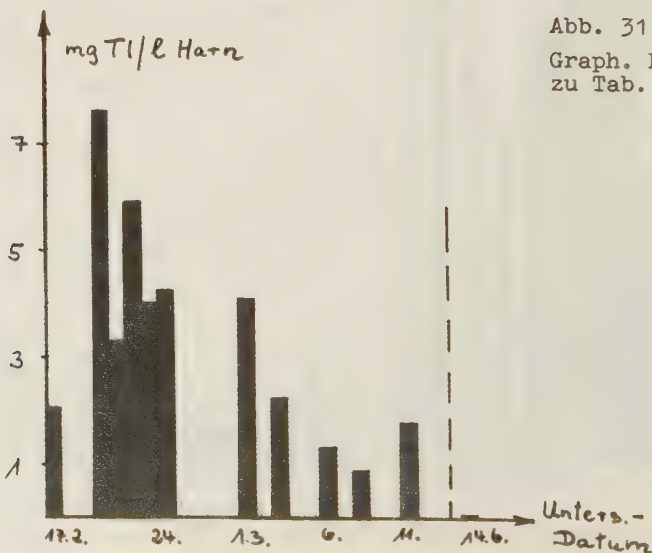


Abb. 31

Graph. Darstellung zu Tab. 45

Noirfalise et. al. (1966) führten bei der Beschreibung der Thalliumintoxikation und ihrer Behandlung 2 Fälle von kindlicher Thalliumvergiftung an.

Fall 1:

Es handelte sich um ein Kind, das Anfang August 1958 Brotscheiben gegessen hatte, die mit Rattengift auf Thalliumbasis getränkt worden waren. Am 22.8. begann der Haarausfall. Am 2.9.1958 erfolgte Klinikeinweisung. Am 4. Tag des Krankenhausaufenthaltes begann die Therapie mit BAL und am 14.9. mit Bierhefe (Abb. 32).

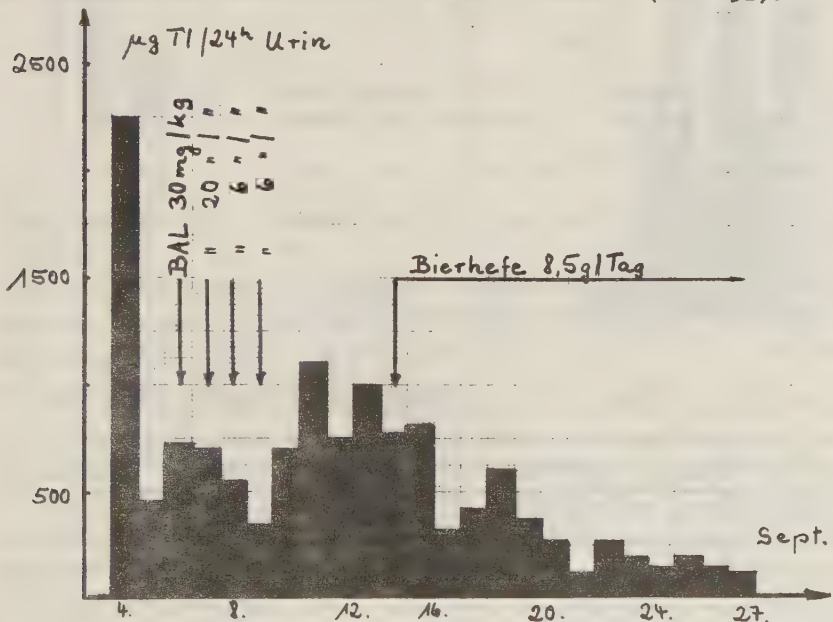
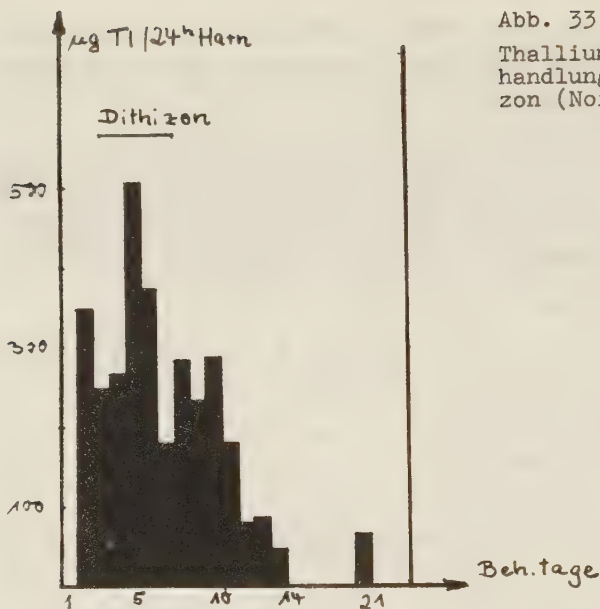


Abb. 32 Tägliche Thalliumausscheidung im 24 Stunden-Urin und angewandte Therapie. (Noirfalise et. al. 1966)

Es zeigte sich, daß weder BAL noch die Bierhefe einen merklichen Einfluß auf die Ausscheidung des Thalliums im Urin zu haben schien. Dennoch ist das Kind, das zunächst in einem recht schlechten Allgemeinzustand war, wieder genesen.

Fall 2:

Ebenfalls eine Thalliumvergiftung im Kindesalter. Die Menge des aufgenommenen Thalliums war nicht bekannt. Es kam zu keinem Haarausfall, wobei die Autoren nicht sicher waren, ob das auf die geringe Menge des Giftes oder aber auf die Therapie mit Dithizon zurückzuführen gewesen sei. Immerhin waren die Ausscheidungsmengen ähnlich hoch gewesen wie die im vorgenannten Falle, bei dem Alopecie aufgetreten wäre (Abb. 33).



Einen Fall von Thalliumvergiftung berichteten B r e z i n a und U s t u p s k á (1967). Es handelte sich um einen 11-jährigen Jungen, der eine Woche vor Aufnahme mit Schmerzen in beiden Beinen erkrankte. Ein nach Klinikaufnahme plötzlich aufgetretener Haarausfall ließ an eine Thalliumvergiftung denken. Der Junge gab an, daß sein Vater in letzter Zeit Rattenpulver verwendet habe, und er habe davon gekostet. Einige Urinproben auf Thallium ergaben folgende Werte:

1. 0,5193 mg/l, 2. 0,1503 mg/l, 3. 0,0409 mg/l
(Leider wurde das Bestimmungsverfahren nicht angegeben).

Die Therapie bestand in Dicaptol, Vitamin D, Calcium und Prednison, Heilgymnastik. 2 Monate nach der Vergiftung war der Junge auf dem Wege der Genesung, es bestanden noch neurologische Restsymptome.

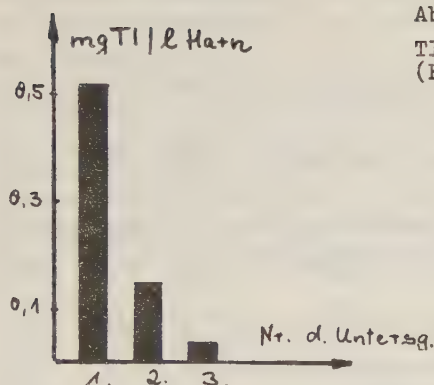


Abb. 34

Tl-Ausscheidung im Urin eines Pat.
(Brezina und Ústupská, 1967)

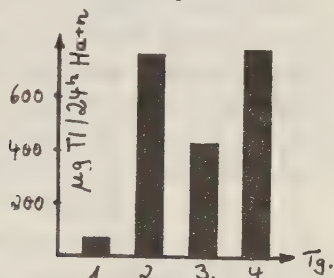


Abb. 35 Graph.Darst. zu Tab. 46

Einen weiteren Fall kindlicher Thalliumvergiftung berichteten Matthews und Anzarut (1968). Das Kind war 19 Monate alt, weiblich. 14 Tage vor Klinikaufnahme hatte es eine unbekannte Menge 1 %igen Thalliumsulfats zu sich genommen. Der Thalliumnachweis im Urin erfolgte am 3. Tag nach Klinikaufnahme (Tab. 46, Abb. 35)

Sammlungs-Tage	Urinausschd. (ml/24 h)	Tl im Urin µg/100 ml	24 h- Ausschd. von Tl (µg)
1	875	7,6	66,5
2	495	155	765,05
3	745	56,8	433,16
4	385	203	781,55

Tab. 46

Tägliche Urinausscheidung von Thallium während der Behandlung des Kindes mit Dithizon (20 mg/kg/Tg. peroral)
(Mathews und Anzarut 1968)

Die Therapie bestand zunächst in EDTA, 200 mg in 200 ml 10 %iger Dextroselösung pro Tag. Nach Bekanntwerden der Thalliumintoxikation: Dithizon, 20 mg/kg pro Tag (je 10 mg in 100 ml 10 %iger Dextrose, 2mal pro Tag per Nasensonde). Nach 2 Tagen trat eine deutliche Besserung der Symptomatik ein, nach einer Woche bestanden nur noch geringe Restsymptome. Nach 4 Wochen bekam das Kind eine Pneumonie, die mit Antibiotica behandelt wurde. Die Konsultationen 2 Monate und 10 Monate nach der Klinikentlassung zeigten ein normales und gesundes Kind ohne neurologische und psychologische Restsymptomatik.

Nachzutragen wäre noch, daß B e n d l (1969) bei dem von ihm beschriebenen Fall (siehe Tab. 42) folgende Therapie anwandte:

Dimercaprol (BAL), 45 mg alle 6 Stunden i.m. über 2 Tage.

Es erfolgte keine Besserung.

Einzeldosis von Na-thiosulfat, 10 ml einer 5 %igen Lösung, ebenfalls ohne Effekt.

Am 4. Tag wurden die Dimercaprol-Injektionen wie oben angegeben, fortgesetzt und Dithizon, 20 mg/kg KG in 2 Dosen alle 12 Stunden zugefügt.

Am 5. Tag nach Behandlungsbeginn (also 9. Tag nach Verg.) erfolgte eine deutliche Besserung der Symptomatik.

Nach 6 Monaten war das Kind gesund.

Der Autor spricht der Kombinationsbehandlung von Dimercaprol und Dithizon eine ausgezeichnete Wirkung bei der Behandlung der Thalliumvergiftung zu.

Tödliche Thalliumvergiftungen bei Kindern wurden von

M e r k e l (1929), L y n c h et. al. (1930) und

I l l c h m a n n - C h r i s t (1953) beschrieben.(s.S.104 f.)

C. in der Schwangerschaft

In der Literatur sind 5 Fälle beschrieben, bei denen eine Thalliumvergiftung während der Schwangerschaft vorlag. Das Gift wurde meistens in der Absicht genommen, eine Fruchtabtreibung vorzunehmen. Die 3 folgenden Fälle seien wiederum in einer Tabelle zusammengefaßt, da bei ihnen nur einmalige Angaben über die Thalliumausscheidung im Urin aufgezeichnet wurden. (Tab. 47)

Autor	Pat.	aufgen. Tl-Menge	Tl-NW im Urin	Zt.Pkt. d. NW	NW-Meth.
Vuori (1941)	25 J.	unbek.	pos. pos.	mehrm. ca. 2 Mo. n. Vergft."	polarogr.
Erbslöh (1960)	30 J.	ca.0,4 g (in 3 Tg.)	neg.	51 Tg. n. Vergft.	-
Grosfeld (1962)	17 J.	unbek.	20 μ g/l	vorh. Haarausf.	-

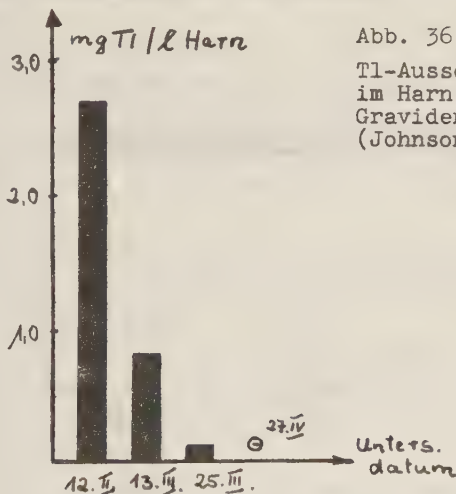
Tab. 47 Tl-Nachweis im Urin bei 3 graviden Frauen

In der Veröffentlichung von J o h n s o n (1960) wurde folgender Fall beschrieben:

20-jährige Multipara erkrankte am 28. Januar mit Vergiftungserscheinungen. Am 29. Januar erfolgte die Klinikaufnahme, die Gravidität bestand in der 28. Woche. Am 1. Februar Klinikentlassung, am 11. Februar Wiederaufnahme. Die Frau gab zu, einen Monat zuvor einen großen Teil einer Flasche thalliumhaltigen Rattengiftes getrunken zu haben. Thallium im Urin konnte mehrfach nachgewiesen werden (siehe unten). Am 26. März erfolgte die Geburt eines Mädchens, das eine fleckförmige Alopecie zeigte. Thallium im Urin des Kindes konnte nicht nachgewiesen werden. Die Patientin wurde am 28. April weitgehend beschwerdefrei entlassen.

Tl-Nachweis im Urin:

12.2.	2,7 mg/l
13.3.	0,83 "
25.3.	0,15 "
27.4.	negativ



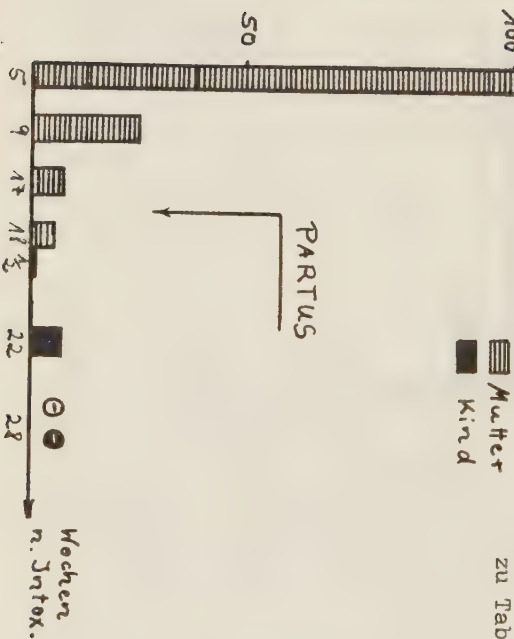
V a n M a a r s e v e e n (1961) skizziert den Fall einer 22-jährigen Gravida in der 25. Woche. Sie hatte eine unbekannte Menge thalliumhaltigen Rattengiftes, wahrscheinlich mehrere kleine Dosen von Zeliopaste, eingenommen. Ein Abtreibungsversuch mit Chinin war vorangegangen. Die Schwangere erkrankte mit den typischen Vergiftungserscheinungen der Thalliumintoxikation. Es kam zu einer termingerechten Geburt eines gesunden Mädchens. Die Tl-Ausscheidung bei Mutter und Kind wurde fotokolorimetrisch bestimmt. (Tab. 48, Abb. 37)

Zahl d. Wochen nach Intoxikation	Zahl d. Wochen vor d. Geburt		Zahl d. Wochen nach d. Geburt	
	12	8	1 1/2	5
	5	9	17	18 1/2
				22
				28
TI (Urin d. Mutter)				
TI Urin d. Kindes $\mu\text{g}/100\text{ ml}$	100	20	6	4,5
				0,5
				neg.
				neg.

Tab. 48 TI-Urin-Gehalt von Mutter und Kind über mehrere Wochen (van Maarseeven 1961)

Abb. 37

Graph. Darstellung
zu Tab. 48



VI. Einfluß der Therapie auf die Thalliumausscheidung =====

A. Einfluß der Komplexbildner

Die in den Tierversuchen ermittelten wirksamen Präparate können nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen werden. Eine Reihe von Therapievorschlügen einzelner Autoren sei im folgenden aufgeführt.

M a h l o (1933) empfahl Na-thiosulfatlösung, 20 ml einer 3 %igen Lösung.

M u n c h (1934) empfahl Na-jodid, 0,3 bis 1 g i.v. pro Tag, solange bis der Urin frei von pathologischen Thalliumwerten ist, dann weitere Therapie mit Na-thiosulfat, 0,3 bis 1,0 g i.v. pro Tag.

G r u l e e et. al. (1951): Dimercaprol, 1,5 bis 2,5 mg/kg pro Tag sei ineffektiv!

J o s z p a und B a t k o (1957) behandelten genau wie H e y n d r i c k x (1954) erfolgreich mit Cysteaminen (Mercaptamine) und Thioacetamin.

C h a m b e r l a i n et. al. (1958): Aktivkohle 0,5 g/kg per os für 5 Tage, K-chlorid, 3 bis 5 g pro Tag per os, Dithizon (Diphenylthiocarbazone), 10 mg/kg in 100 ml 10 %iger Glukose, i.v. für 5 Tage.

T r u h a u t (1958) empfahl Antidotum metallorum Strzyzowski (stabilisierte Lösung von Na-sulfid), K-jodid, 0,5 bis 1 g pro Tag, schwefelhaltige Aminosäure (Zystin) und in geringerem Grade Methionin (bei subakuter Vergiftung). Der Autor negiert die Wirksamkeit von Albuminlösung und von Ca-EDTA. Weiterhin rät er ab, Dithizon zu geben, da in Tierversuchen ein diabetogener Effekt beim Kaninchen und eine Wirkung auf die Schilddrüse bei Ratten beobachtet worden seien. T r u h a u t (1958) zitiert M o e s c h l i n (1956), der Na-hyposulfit in einer Dosis von 1 g pro Tag als intravenöse Injektion in 10 %iger Lösung empfiehlt.

B u e l e n s (1961): 1 %iges Na-jodid sofort, Na-thiosulfat, 300 bis 1000 mg i.v., BAL, Dithizon, 10 mg/kg, zweimal pro Tag, zusammen mit KCl, 3 bis 5 g pro Tag.

G r o s f e l d (1962): KCl, 3 bis 5 g pro Tag mit viel Flüssigkeit, Antidotum metallorum Sauter und EDTA.

R o c h e et. al. (1964) kamen zu der Feststellung, daß die Thalliumausscheidung durch die Komplexbildner (EDTA, BAL) ver-

stärkt würde. Außerdem sei ein günstiger Einfluß auf die neuropsychiatrische Komponente der Vergiftung zu verzeichnen.

S c h e d i f k a (1969) gibt eine Zusammenfassung der bis zu diesem Jahre geläufigen Therapie der Thalliumvergiftung:

1. Magenspülung mit 1 %iger Na-jodidlösung
2. Entgiftung im MDT mit a) 1 %ige Na-jodidlösung, 100 ml
b) Antidotum metallorum Sauter
(per Magenschlauch)
3. Entgiftung des resorbierten Thalliums
 - a) Na-thiosulfat, 10 %ige Lösung,
1 g i.v. pro Tag
 - b) Ca-glukonat ein- bis zweimal pro
Tag 20 ml einer 20 %igen Lösung
i.v.
 - c) Na-jodid, 50 %ige Lösung
10 ml pro Tag i.v.
 - d) Cysteamin, 15 mg/kg KG, d.h. 4-
bis 5-mal 0,2 g pro Tag i.v.
(Wirksamkeit bisher nur im Tier-
versuch bestätigt)

4. Symptomatische Therapie

5. Anregung der Diurese mittels gesteigerter Flüssigkeitszufuhr (2,5 bis 3 l pro Tag) und Euphyllin

K a r k o s (1970) befürwortet die Darreichung von Methionin, Cystein, K-chlorid, welche eine erhebliche Verbesserung, besonders bei langwierigen Vergiftungen erbringen sollen, was der Autor im Lichte der Pathogenese begründet sieht. Weiterhin sei die Begrenzung der Phosphatmengen in der Diät der Kranken nötig, um Nierenschädigungen vorzubeugen (s. Tierversuche S.33 f.).

Bekanntlich ist nach der Vergiftung die spontane Urinausscheidung von Thallium sehr langsam und von verschiedener Dauer. Manche Autoren bezeichnen sie als unregelmäßig, weil sie unvorhersehbare Sprünge größeren oder geringeren Ausmaßes macht. Die Schwankungen können mit kurzen Unterbrechungen mehrere Monate anhalten. Daher ist es manchmal schwierig, einer Behandlung die Veränderungen zuzuschreiben, die sich an der Menge der ausgeschiedenen Giftstoffe beobachten lassen. Anscheinend gibt es auch keine Korrelation zwischen Ausscheidungsmenge und Geschwindigkeit einerseits und dem klinischen Zustand des Patienten andererseits (N o i r f a l i s e et. al. 1966).

Will man die Vergiftung entscheidend beeinflussen, gibt es im Stadium des bereits resorbierten Thalliums eigentlich nur einen Weg, nämlich das Thallium aus der Zelle zu lösen, um die Ausscheidung des Giftes aus dem Körper - sei es durch die Niere, sei es über den Darm - zu beschleunigen. Bei den im folgenden beschriebenen Fällen sehen die Autoren die Thalliumurinausscheidung hauptsächlich unter dem Aspekt des Therapieeinflusses.

Thiers et. al. (1958) verglichen die Thalliumausscheidung bei Patienten mit und ohne Therapie mit einem Komplexbildner (Ca-EDTA). Es sollte versucht werden, die Beschwerden, die bei der Epilation durch Thallium auftraten, möglichst zu vermeiden, zumindest aber zu verringern. Das sollte durch die rasche Elimination des Giftes geschehen.

Klinisches Vorgehen: Es handelte sich um 3 Personen zwischen 20 und 30 Jahren, die in einer einzigen Dosis von Thalliumacetat 7 mg/kg KG in einer wässrigen Lösung verabreicht bekamen. Die Epilation trat nach 14 bis 17 Tagen ein und beschränkte sich bei der angewandten Dosis auf das Haupthaar. Als Komplexbildner wurde Ca-EDTA in 10 %iger Lösung in einer Menge von 0,5 g/Tag während 7 Tagen mittels einer i.v. Infusion mit physiologischer Serumlösung zugeführt. Begonnen wurde 48 Std. vor der Tl-Gabe. Die Thalliumbestimmung im Urin wurde nach der polarografischen Methode durchgeführt. Da nur eine geringe Dosis des Giftes über die Urine ausgeschieden wurde, konnte man die Elimination durch die Miktion nicht verfolgen. Selbst wenn die Bestimmungen anhand des 24 Stundenurins durchgeführt wurden, gab es gelegentlich negative Resultate.

Die Wiedergabe der täglichen Thalliumausscheidung als Funktion der Zeit zeigt beträchtliche Fluktuationen. (Abb. 38)

Interessant, so die Autoren, sei die Wiedergabe durch "grafische Integration", indem man die Summe der ausgeschiedenen Mengen als Funktion der Zeit aufträgt. Die Kurve, die die Elimination wiedergibt, sei keine reine exponentielle Funktion, die das Bild einer einfachen Elimination wäre. Man erhalte eine S-Kurve; die logarithmische Analyse erlaube eine einfachere Interpretation.

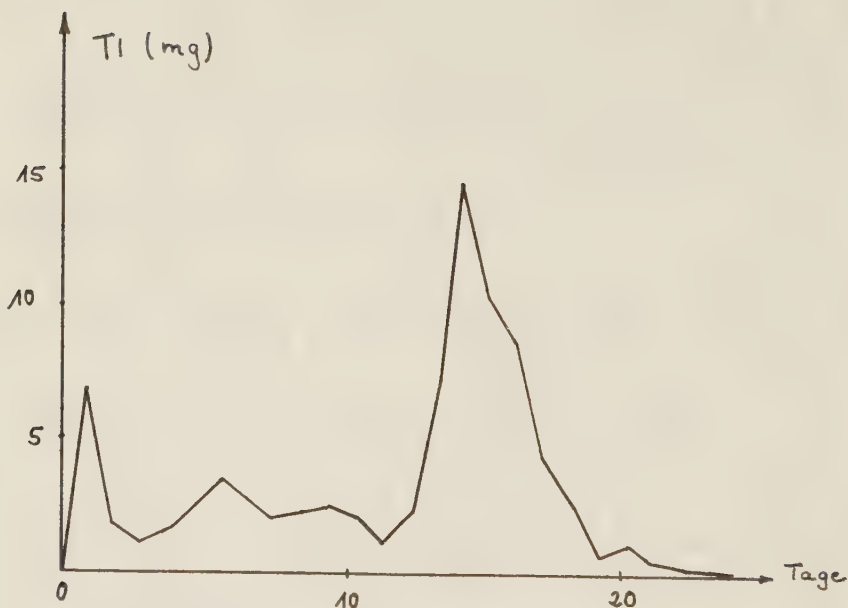


Abb. 38 Tgl. Tl-Ausscheidung des Pat. Latz (Thiers et.al. 1958)

Unter diesen Bedingungen könne sich die Gabe von EDTA unter zwei Gesichtspunkten auswirken: in der gesamten ausgeschiedenen Menge und in der Kinetik der Ausscheidung. 1. die insgesamt ausgeschiedenen Mengen seien je nach Individuum recht unterschiedlich, aber sie blieben immer sehr niedrig, selten überschritten sie 5 % der zugeführten Menge (Tab. 49).

Fall	aufgen.Menge (mg)	ausgeschd.Menge (mg)	Prozente
LATZ	381	9,2	2,4
LAR.	373	18,8	5,0
DJEL.	415	35,3	8,5
Mit E.D.T.A. behandelte Personen			
MEC.	390	7,0	1,8
LAT.	400	4,3	1,1
Ben D.	415	23,75	5,5

Tab. 49 Vergleich zwischen aufgen. u. ausgeschied. Tl-Mengen der Pat. (Thiers et.al. 1958)

Die Kinetik der Ausscheidung sei klarer beeinflusst durch das EDTA. Bei den nicht mit EDTA behandelten Personen sei die Elimination langsam und prolongiert. In den 3 Fällen, über die berichtet wurde, hat sie 16, 21 und 31 Tage betragen. Auffallend wäre die Unregelmäßigkeit der Ausscheidung gewesen.

Die Kurve, die repräsentativ für dieses Phänomen sei, habe angenähert die Form eines S, aber sie biete verschiedene Unregelmäßigkeiten gegen Ende der Ausscheidung. Das demonstrativste Beispiel hierfür sei das des Falles Latz, wo 3 Rhythmen sich successiv zusammensetzen scheinen. (Abb. 39 und 40)

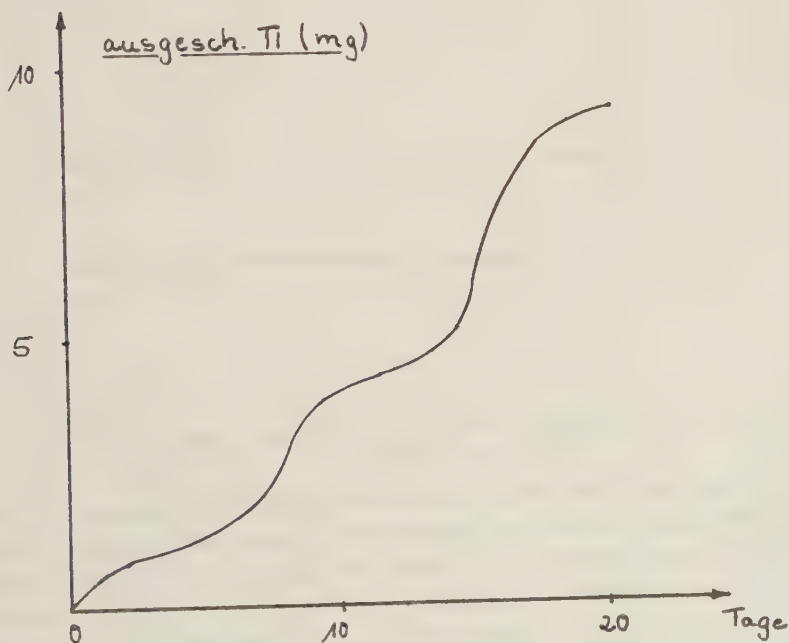


Abb. 39 Ausscheidungsverlauf des Tl im Verhältnis zur Zeit bei Fall Latz (Thiers et. al. 1958)

In einem der Fälle (Fall Djel.) habe man ein Aussetzen der Thalliumausscheidung über 10 Tage beobachtet, danach wäre wiederum Thallium im Urin ausgeschieden worden.

Im Gegensatz dazu sei unter dem Einfluß von EDTA die Elimination schneller und regelmäßiger gewesen. Sie sei praktisch innerhalb

12 bis 13 Tagen beendet gewesen.

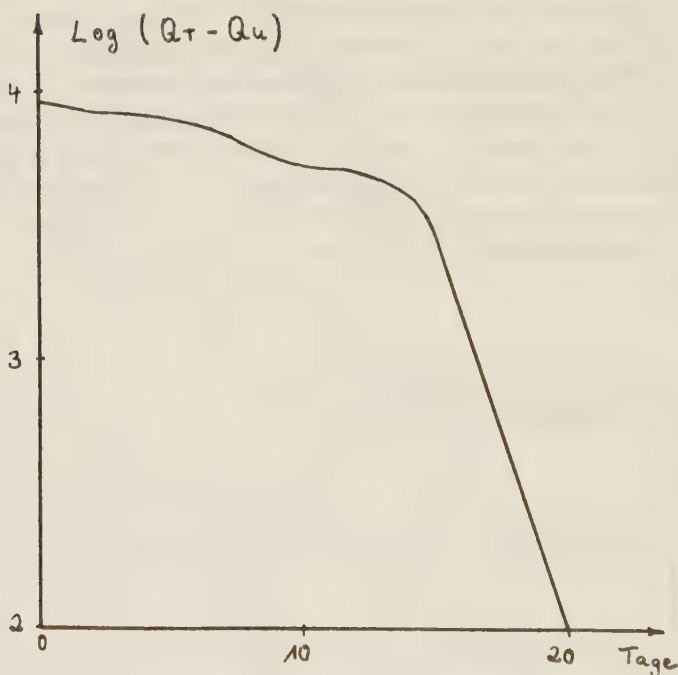


Abb. 40 Tl-Ausscheidung d. Fall. Latz (berechnet als $\text{Log. } (Q_r - Q_u)$) (Thiers et. al. 1958)

Die Autoren stellten fest, daß der mathematische Ausdruck, den dieses Phänomen wiedergäbe, zwei Teile habe, nämlich einen langsamen und einen schnellen Verlauf darstellend. Der erste Anteil sei praktisch zu Ende in 4 oder 5 Tagen, dann folge die Ausscheidung während weiterer 5 oder 6 Tage einem exponentiellen Gesetz.

Im Falle Ben D. führe die logarithmische Analyse zu einer logarithmischen Geraden in sehr reiner Form, die unter sich eine akzentuierte Ecke bildete. Der erste Teil der Kurve entspräche einem langsamen Rhythmus, gefolgt von einer beschleunigten Elimination, die durch die zweite Gerade dargestellt würde.

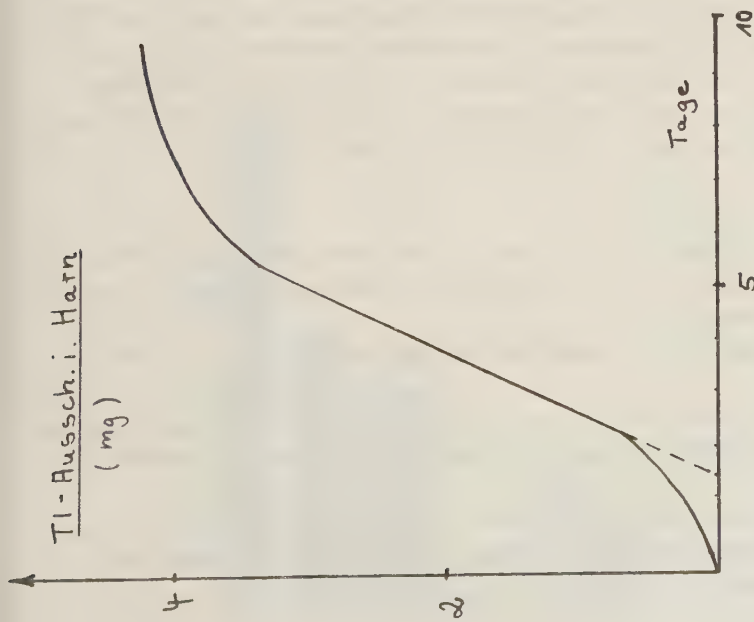


Abb. 41 Total ausgeschiedene Menge als Funktion der Zeit in Form einer S-Kurve; Fall Lat. (Thiers et. al.)

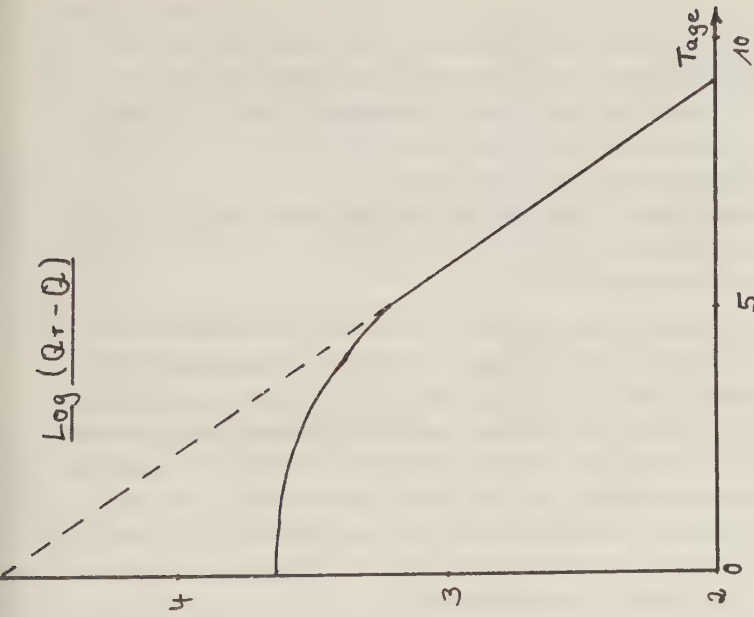


Abb. 42 Die entsprechende logarithmische Kurve weist einen sehr geradlinigen Verlauf am Ende der Ausscheidung auf, dem ein gebogener Abschnitt vorausgeht. (Thiers et.al. 1958)

Ergebnisse:

1. Nach einmaliger Gabe von Thallium werde nur eine geringe Menge des Thalliums über den Urin ausgeschieden.
2. Ca-EDTA, verwendet als Perfusor, vermehre nicht die totale Menge des ausgeschiedenen Thalliums im Urin nach Zufuhr einer einzigen Thalliumacetatdosis.
3. Dennoch scheine die Elimination des Thalliums unter Einfluß von EDTA beschleunigt zu sein, die Kinetik der Urinausscheidung sei regularisiert.

T h i e r s et. al. (1958) meinten, daß die Kinetik der Urinausscheidung des Thalliums einige Hinweise auf den Metabolismus des Giftes geben könne. Die logarithmische Kurve, die repräsentativ für das Phänomen sei, biete immer in ihrem Anfang einen abgerundeten Teil. Dieses Segment entspräche einer Verzögerung des Ausscheidungsrythmus infolge einer Speicherung. Es sei schwierig, zu wissen, welches Organ verantwortlich für die frühzeitige Speicherung sei. Jedenfalls sei die Eliminationskurve des Thalliums im Urin immer unregelmäßig.

A l b a h a r y , T r u h a u t und B o u d e n e (1958) beschrieben einen Fall von Thalliumvergiftung, der mit Ca-EDTA behandelt wurde. Es handelte sich um eine 28-jährige Frau, die am 29.10.1956 in suizidaler Absicht 2 bis 3 g Tl-sulfat, das 44 % Thallium enthält, zu sich nahm. Der Beginn der Krankheitserscheinungen war am 31.10.1956. Die Einweisung ins Krankenhaus erfolgte am 2.11.1956.

Therapie:

3.11.1956 2 g Ca-EDTA i.v. und 3 g an jedem der folgenden beiden Tage (4. und 5.11.). Es resultierte daraus jedesmal eine verstärkte Diurese.

Am 13., 14. und 15. November wurden erneut 2 g Ca-EDTA pro Tag gegeben.

Die Kranke wurde am 18.11. aus der Klinik entlassen, sie begann die Haare zu verlieren, am 3.12. war der Haarausfall am Höhepunkt.

Während der Behandlung mit Ca-EDTA wurde die Ausscheidung des Thalliums im Urin verfolgt mittels der polarografischen Methode nach Anreicherung. (Tab. 50 , Abb. 43).

Datum	Ca-EDTA (g) in i.v.Inf.	Tl i.Urin ($\mu\text{g/l}$)	Urinvol. ml/24 h	Tl-Ausschd. mg/24 h Urin
1.Nov.	-	1700	0,800	1,36
2.Nov.	-	1660-1900	0,500	0,95
3.Nov.	2	-	0,500	-
4.Nov.	3	990	2,300	2,27
5.Nov.	3	1010	2,300	2,53
6.Nov.	-	780	1,600	1,24
7.Nov.	-	910	2,000	1,82
8.Nov.	-	785	1,500	1,17
13.Nov.	2	-	-	-
14.Nov.	2	530	1,800	0,95
15.Nov.	2	230	1,500	0,345
16.Nov.	-	280	2,000	0,56

Tab. 50 Ausscheidungsverlauf von Tl im Urin unter Einfluß von Ca.EDTA (Albahary et. al. 1958)

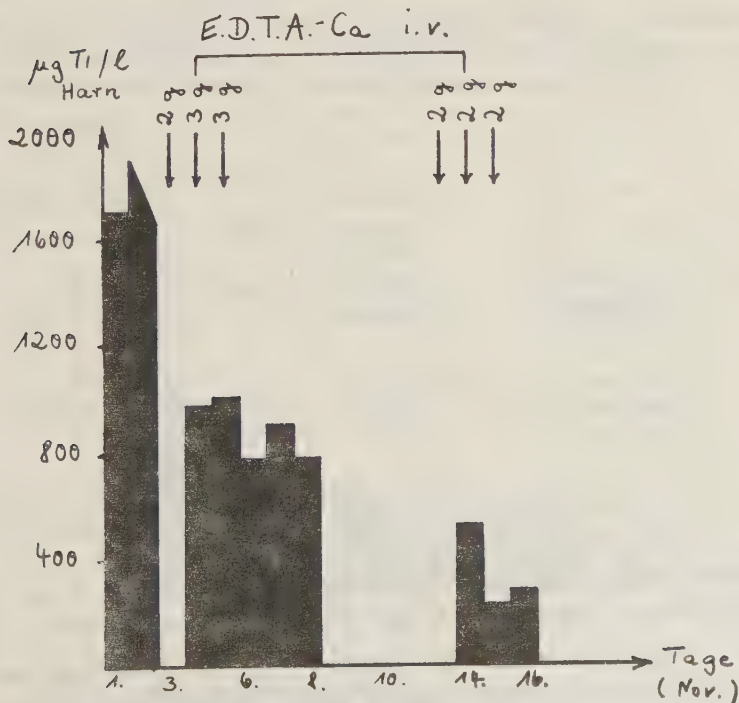


Abb. 43 Graph. Darst. zu Tab. 50

Ergebnis:

Die Anwendung von Calciumversenat (Ca-EDTA), so meinen die Autoren, habe praktisch keinen Einfluß auf den Rhythmus der Thalliumausscheidung. Diese Feststellung falle zusammen mit der Tatsache, daß das Komplexon auf dem analytischen Gebiet die Maskierung des Bleis erlaube, ohne das Thallium zu berühren, das durch seine klassischen Reaktionen bestimmbar bliebe. Die Behandlung scheine lediglich einen gewissen Einfluß auf die schmerzhaftes Symptomatologie gehabt zu haben.

S z a y n a (1962) hatte Gelegenheit in 6 Fällen von Thalliumvergiftung den Einfluß von Thioacetamid zu studieren. Es handelte sich durchweg um schwere Vergiftungsfälle. Die durchschnittliche Tagesdosis bei der Behandlung betrug 1,17 g Thioacetamid (50 ml Lösung). Zwecks besserer Übersichtlichkeit seien die Fälle in einer Tabelle zusammengefaßt:

Pat.	aufgen. Tl-Menge	Klin. Aufn.	Beh.	insges. zugef. Thioacet.	Verlauf
28 J. ♂	0,7-1 g Tl-sulf.	3.Krh.Tg.	4.-14. Krh.Tg.	11,7 g	14.Tg. Ex.let.
21 J. ♀	0,35-0,5 g Tl-sul	6." "	12.+13. Krh.Tg.	4,68 g	13.Tg. Ex.let.
20 J. ♀	0,7-1 g Tl-sulf.	6." "	15.-20. Krh.Tg.	3,5 g	nach 4 Mo. Klin.Entl.
28 J. ♂	unbek.	20." "	20.-26. Krh.Tg.	7,02 g	28.Tg. Ex.let.
30 J. ♀	2mal un- bek.Meng. Abstd.v. 3 1/2 Mo.	ca. 25." "	25.-33. Krh.Tg.	9,36 g	36.Tg. Ex.let.
35 J. ♂	2mal un- bek.Meng. innerh. 9 Mo.	ca. 46." "	46.-51. Krh.Tg.	5,85 g	51. Tg. Ex.let.

Tab. 51 Zusammenfassung der von Szayna (1962) mit Thioacetamid behandelten Fälle

Neben dem Thioacetamid erhielten die Kranken Vitamin C und Vitamin B-Komplex, Antibiotica und schmerzstillende Mittel.

Der Autor beobachtete bei den Kranken 2, 3 und 5 während der Behandlung mit Thioacetamid einen Anfall mit Schüttelfrost,

Pulsbeschleunigung, Erniedrigung des Blutdruckes und kurzdauernder Temperaturerhöhung, der besonders stark bei dem 2. Kranken nach zwei aufeinanderfolgenden i.v. Infusionen auftrat. Die Behandlung mußte unterbrochen werden.

Während die Schmerzen in den Beinen durch das Thioacetamid entschieden günstig beeinflußt wurden, zeigte sich keine vermehrte Thalliumausscheidung im Urin der Vergifteten. Der Autor weist außerdem darauf hin, daß diese ungünstigen Behandlungsergebnisse im Widerspruch zu den Bereichten von Edelmann (1955), Zajdel (1957), Jozsapa und Batko (1957) stünden.

Versie et. al. (1963) beschrieben zwei Fälle gleichzeitiger Thalliumvergiftung mit Thalliumacetat. Es handelte sich um einen 23-jährigen Mann, der 2 Tuben Rattengift (ca. 1,5 g Tl) und ein 15-jähriges Mädchen, das eine Tube Rattengift (ca. 0,75 g Tl) in suizidaler Absicht aufgenommen hatten. Diese Dosis entspräche 24 mg/kg KG bei dem Mann und 13,6 mg/kg KG bei dem Mädchen. 5 Stunden nach Giftaufnahme erfolgte die Klinikeinweisung. Beide Patienten wurden gleichermaßen behandelt: Magenspülung mit Na-jodid und Mg-sulfatlösung, Methionin und Cystein per os, Vitamin B-Komplex. Die spätere Verabreichung von BAL (20. bis 31. Tag) veränderte die Thalliumausscheidung im Urin nicht. (Abb. 44-46)

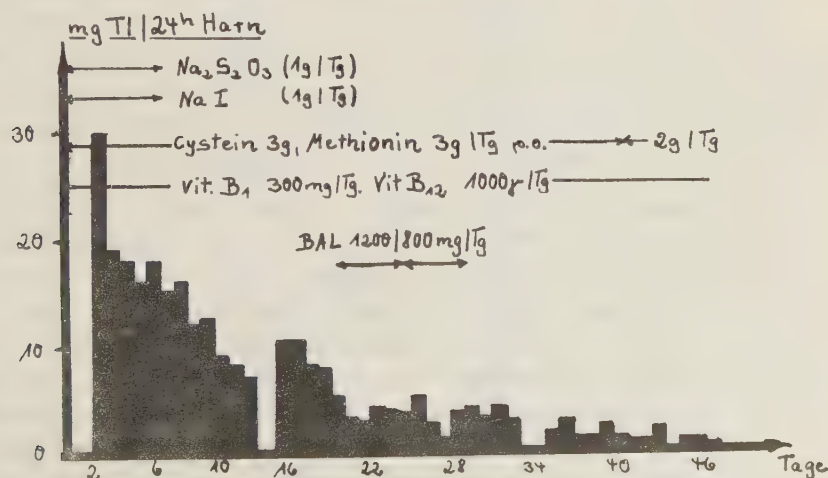


Abb. 44 Tl-Ausscheidung unter dem Einfluß verschiedener Therapeutika bei einem jungen Mann (Versie et. al. 1963)

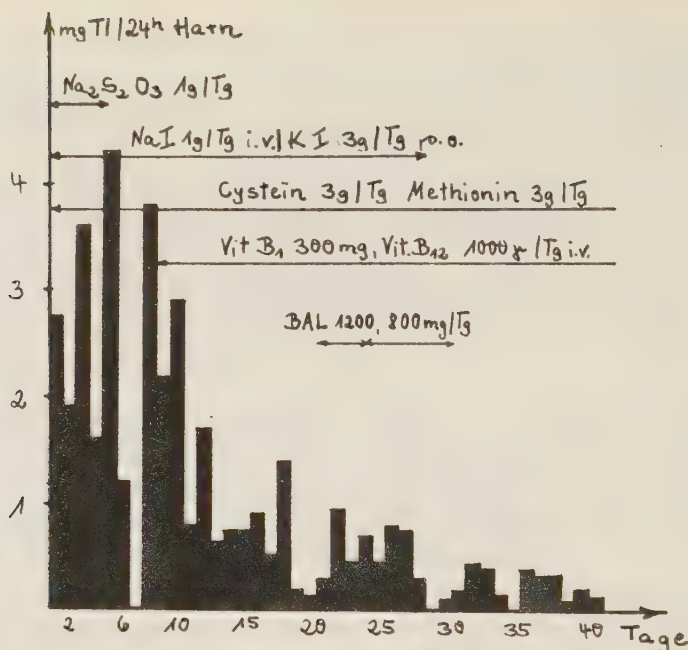


Abb. 45 Tl-Ausscheidung unter dem Einfluß verschiedener Therapeutika bei einem jungen Mädchen (Versie et. al. 1963)

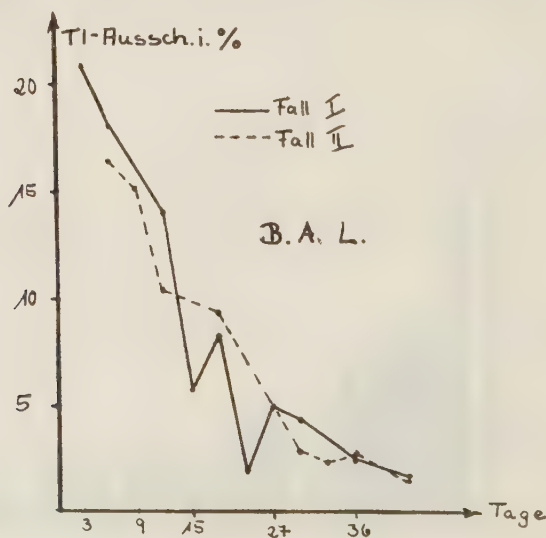


Abb. 46 Vergl. der Tl-Ausscheidung des jungen Mannes mit der des jungen Mädchens unter Einfluß von BAL (Versie et.al. 1963)

G r u n f e l d (1963) beschrieb einen Fall von Thalliumvergiftung und später 6 weitere Fälle (1964).

Fall Nr. 1:

18 J. ♂ - in suizidaler Absicht eine Tube Zeliopaste (28 g) Therapiebeginn: am 20. Tag nach der Vergiftung mit BAL.

1. Behandlungstag 900 mg i.m.

1. + 2. Tag in 4 Dosen 20 mg/kg KG in 24 Stunden

3. Tag 450 mg in 2 Dosen (10 mg/kg KG)

über weitere 5 Tage 200 mg/Tag (4,4 mg/kg KG)

Es wurden insgesamt über 14 Tage 4600 mg BAL verabreicht. Neben BAL wurde mit Vitamin B₁ und Vitamin B₁₂ behandelt. 34 Tage nach Behandlungsbeginn war der Patient weitgehend beschwerdefrei. Es bestand noch eine leichte Albuminurie.

Die Thalliumausscheidung im Urin ist in Tab. 52 und Abb. 47 dargestellt.

Tage nach Vergiftg.	Tl i. Urin mg/l
20	1,350
22	1,123
28	0,840
32	0,479
31	0,380

Tab. 52 Verlauf der Tl-Ausscheidg. eines Pat. (Grunfeld 1963)

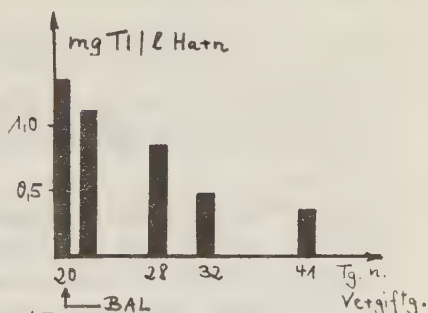


Abb. 47

Graph. Darst. zu Tab. 52

Die Therapie mit BAL beeinflusste zwar die Thalliumausscheidung im Urin nicht, zeigte aber einen guten Erfolg bei der übrigen Symptomatik, Besserung der Bauchschmerzen, des Kältegefühls, Steigerung des Appetits, Beeinflussung der neuropsychiatrischen Symptomatik.

G r u n f e l d (1964) berichtete von einem Vergiftungsfall in der Schwangerschaft (Fall 1) und über einen psychopathischen Fall (Fall 2: 25-jähriger junger Mann). In beiden Fällen wurden leider keine Angaben zur Thalliumausscheidung im Urin gemacht.

Bei Fall 3 handelt es sich um einen 37-jährigen Mann, der 5 Tuben Zeliopaste (ca. 3 g Tl-sulfat) zu sich genommen hatte und 20 Stunden danach in die Klinik eingewiesen wurde. Er verstarb am 4. Tag nach der Vergiftung im Koma. Die Therapie bestand in Gaben von Na-jodid, 1 mg/Tag über 4 Tage intravenös. (Tab. 22 und 54)

Fall 4 ist dergleiche Fall, der schon 1963 beschrieben wurde, der Autor unterstreicht nochmals den, wie er sagt "dramatischen" Erfolg von BAL.

Fall 5:

22 J., ♂ - 2 Tuben Zeliopaste (ca. 1 g Tl)
16 Tage nach Vergiftung Klinikeinweisung.
31 Tage nach Vergiftung wird die Diagnose gestellt und Thallium im Urin nachgewiesen (Tab. 22).
Therapie: BAL (Dimercaprol), 3,5 mg/kg pro Tag über 15 Tage, insgesamt 2700 mg.
43 Tage nach Vergiftung erfolgte die Entlassung, asymptomatisch im Urin waren Spuren von Thallium noch nachweisbar.

Fall 6:

19 J., ♂ - 1 Tube Zeliopaste (ca. 0,5 g Tl)
Klinikaufnahme nach 20 Stunden.
5 Tage nach Giftaufnahme war Thallium im Urin nachweisbar (Tab. 22)
10 Tage nach der Giftaufnahme erfolgte die Entlassung in gutem Zustand und ohne eine spezifische Behandlung.

Fall 7:

21 J., ♂ - 2 Tuben Zeliopaste ($\hat{=}$ etwa 1 g Tl)
5 Tage nach Vergiftung Klinikaufnahme. Thallium im Urin war positiv (Tab. 22).
Therapie: BAL 10 mg/kg pro Tag über 3 Tage, danach 3 mg/kg pro Tag 12 Tage lang, insgesamt also 3950 mg.
Nach 38 Tagen erfolgte die Entlassung in ausgezeichnetem Zustand.

Zusammenfassend bemerkt der Autor, daß er mit BAL besonders bei Patient 5 und 7 sehr gute Ergebnisse zu verzeichnen gehabt habe. In keinem Fall sei es jedoch möglich gewesen, eine Verbesserung der Thallium-Urinausscheidung während der Behandlung nachzuweisen. Dennoch bestehe ein deutlicher guter Einfluß auf die Symptomatik der Vergiftung, insbesondere der psychoneurologischen Komponente. Offensichtlich gäbe es keine Wechselwirkung zwischen der Menge des aufgenommenen Thalliums, der Schwere der Symptomatik und der Thalliumkonzentration im Blut und Urin mit Ausnahme des einen Patienten, der wahrscheinlich mehr als 3 g Tl-sulfat aufgenommen hatte, was die höchste je berichtete Menge gewesen sei.

Noirfalise, Versie und Heusghem (1966) beschrieben 6 Fälle (2 davon berichtete Versie bereits 1963) von Thalliumintoxikation unter dem Gesichtspunkt der Behandlung mit BAL, EDTA, Cystein und Methionin und Dithizon.

Bei Fall 1 handelte es sich um einen Jugendlichen, der 300 bis 500 mg Tl-sulfat eingenommen hatte. 19 Tage nach Beginn der Vergiftung erhielt er BAL in einer nicht mehr feststellbaren Dosis. Anscheinend, schreiben die Autoren, vermehrte sich die Thallium-urinausscheidung unter der Wirkung von BAL (Abb. 48). Für ein fundiertes Urteil fehle es jedoch an Werten der Thalliumausscheidung in den ersten Tagen der Intoxikation.

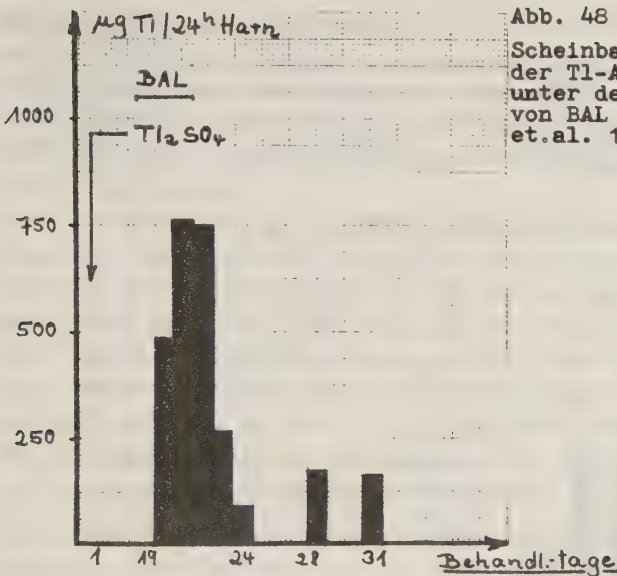


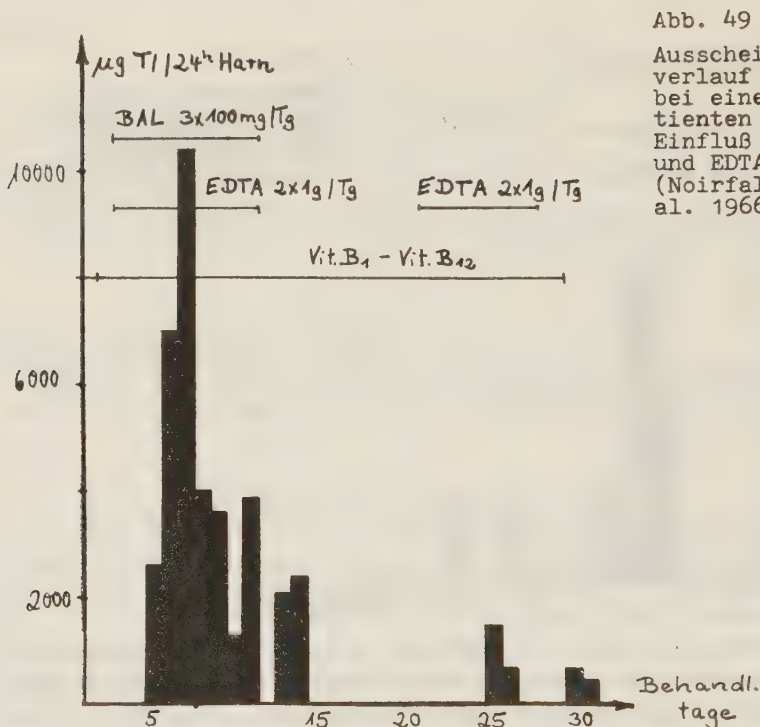
Abb. 48

Scheinbarer Anstieg
der Tl-Ausscheidung
unter dem Einfluß
von BAL (Noirfalise
et.al. 1966)

Weiterhin schrieben die Autoren, daß sie die Thalliumausscheidung im Urin bei mehreren Vergiftungen, die mit BAL behandelt worden waren, verfolgt hätten. Meistenteils wäre jedoch BAL in Zusammenhang mit anderen therapeutischen Mitteln verabreicht worden, und nur im obengenannten Fall sei es allein gegeben worden. Angesichts dieser und anderer Fälle, die verfolgt worden wären, schiene es den Autoren, daß BAL keine merkliche Beeinflussung der Thalliumausscheidung im Urin bewirke. Andererseits dürfe man auch die eigene Toxizität des BAL (Dimercaptopropanol) nicht übersehen.

Bei Fall 2 handelte es sich um die Vergiftung eines Erwachsenen, die Giftmenge wurde nicht angegeben, der Zeitpunkt der Vergiftung lag bei Behandlungsbeginn ca. 5 Monate zurück. Die Behandlung erfolgte mit EDTA und BAL zusammen (Abb. 49).

In Abb. 49 sieht man, so interpretierten die Autoren, daß durch die Therapie die Thalliumurinausscheidung stark gefördert wurde. Die Ausscheidung erreicht 10 mg Tl pro 24 Stunden, während der klinische Zustand nie alarmierend war, es bestand lediglich völlige Alopecie. Die späte Einweisung des Patienten ins Krankenhaus und das Fehlen von Informationen über die Urinausscheidung des Giftes in den ersten Wochen nach der Intoxikation mache eine objektive Einschätzung der Wirkung des EDTA im Zusammenhang mit dem BAL jedoch schwierig.



Zwei Thalliumvergiftungsfälle im Kindesalter und deren Behandlung mit Dithizon, BAL und Bierhefe sind im Kapitel: "Thalliumvergiftung im Kindesalter" (S. 67 f.).

In der Arbeit von Noirfalise et. al. (1966) werden außerdem kurz 2 Fälle aufgeführt:

2 Frauen, von denen die eine 350 mg, die andere 250 mg Tl-sulfat eingenommen hatte. Bei letzterer seien nach zweitägiger Behandlung mit Dithizon, begonnen am 13. Tag nach Giftaufnahme, und vorangegangener Behandlung mit Bierhefe die Thalliumausscheidungen von 1 auf 5 mg pro 24-Stundenurin gestiegen.

Die Autoren schließen außerdem eine gewisse Schutzwirkung des Cystein und des Methionin, wenn beide sogleich bei Einlieferung und weiter über mehr als 40 Tage verabreicht werden, nicht aus.

Zusammenfassend erklären sie, daß trotz intensiver Studien anhand von 15 untersuchten Fällen keine effektiven Aussagen über die einzelnen Therapeutica gemacht werden können. Es sei eher

als Ergebnis dieser Studie festzuhalten, daß im Gegensatz zu Blei- und Arsenikvergiftungen für die Thalliumvergiftung noch kein spezifisches Gegenmittel gefunden worden sei. Lediglich die Gegenüberstellung ähnlicher Studien theoretischen Inhalts oder aus klinischen Erfahrungen erbrächte eine positive Antwort auf das Problem, welches die Behandlung der Thalliumintoxikation stellt.

Heyndrickx et. al. (1969) berichteten von einer kriminellen Thalliumvergiftung eines 23-jährigen Mannes, der im Tee eine unbekannte Menge von Zeliokörner verabreicht bekommen hatte. Ende März 1965 erfolgte die Einweisung in die Klinik. Die Thalliumausscheidung im Urin wurde über mehr als einen Monat verfolgt. Der qualitative Nachweis wurde mit der Rhodamin-Methode geführt, der quantitative Nachweis mit der Brillantgrünmethode und polarografisch. (Die Einzelheiten der Verfahren werden in der Arbeit im Detail beschrieben.) (Tab.53)

Die Behandlung erfolgte mit: Cystin, Dithizon und Methionin peroral, außerdem BAL i.m..

TOXICOLOGISCHE ANALYSE

zu verschiedenen Zeitpunkten mit der Rhodamine - und

Brillantgrün-Methode

Ergebnis: Qualitativ bei beiden Methoden ++

Quantitativ bei der Brillantgrünmethode

	mg/Tl/24 Std.
1.7.1965	25,0
5.7.1965	20,5
9.7.1965	44,0
14.7.1965	15,0
17.7.1965	6,2
19.7.1965	5,2
22.7.1965	9,5
26.7.1965	4,0
2.8.1965	2,4
5.8.1965	5,2

Tab.53 Qualitativer und quantitativer Nachweis von Tl im Harn eines Patienten (Heyndrickx et. al. 1969)

Die Autoren fanden, daß trotz der Gabe von starken Komplexbildnern (siehe oben) die Ausscheidung des Thalliums nur sehr langsam vonstatten ging, insofern stelle die Behandlung der Thalliumvergiftung noch immer ein ernsthaftes Problem dar.

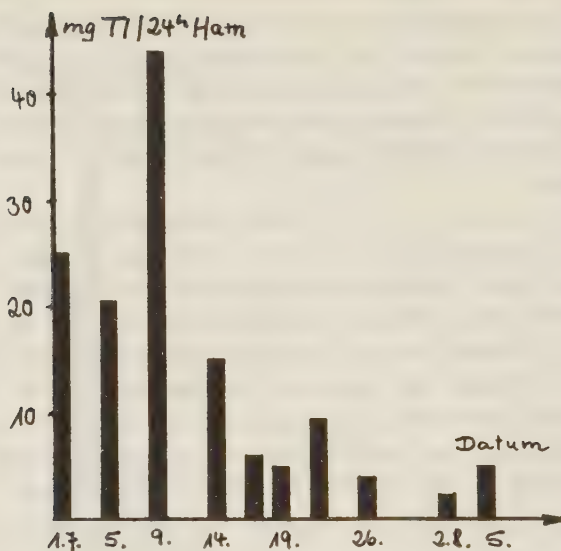


Abb. 50 Graph. Darst. zu Tab. 53

B. Einfluß von Kaliumchlorid

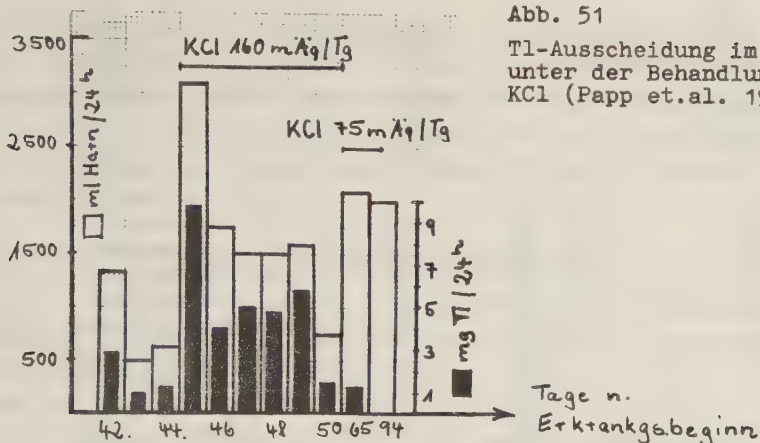
P a p p et. al. (1969) veröffentlichten einen Bericht über den Fall einer Thalliumintoxikation und deren Behandlung mit K-chlorid. Es handelte sich um einen 64-jährigen Mann, der 5 Wochen zuvor eine Schwäche bemerkt habe, 3 Wochen vor Klinikaufnahme hätten Schmerzen in den Beinen begonnen. 2 Tage später sei Haarausfall eingetreten.

Am 42. Tag nach Beginn der Symptomatik begann der Patient 200 mg Natrium und 250 mg Kalium zu essen. Man gab ihm 6,5 g NaCl-Kapseln in verschiedenen Dosen mit den Mahlzeiten, insgesamt 6,7 g Na-chlorid pro Tag. Am 45. Tag bekam er 4 500 mg K-chlorid-Tabletten, alle 4 Stunden für 6 Tage. 24 Stunden-Urin wurde gesammelt und der Thalliumgehalt bestimmt (Abb 51). Außer dem Obengenannten erhielt der Patient neben einer symptomatischen Behandlung Vitamin B-Komplex.

65 Tage nach Symptombeginn zeigte sich bei dem Patienten eine deutliche Besserung der Gesamtsymptomatik. 94 Tage danach war der Nachweis von Thallium im 24 Stunden-Urin negativ, der Patient war weitgehend genesen.

Abb. 51

Tl-Ausscheidung im Urin
unter der Behandlung mit
KCl (Papp et.al. 1969)



Das Hervorstechendste an diesen Beobachtungen sei jedoch, meinen die Autoren, daß die Thalliumausscheidung nach Beginn der KCl-Therapie um das 2- bis 3-fache angestiegen sei. Die Autoren leiten hiervon ab, daß eine K-chlorid-Behandlung in Verbindung mit Dithiocarb oder Dithizon bei der Thalliumintoxikation unbedingt anzuraten sei.

K a m e r b e e k et. al. (1970) berichteten von 4 Patienten mit Thalliumvergiftung, die erfolgreich mit K-chlorid, Dithizon und Dithiocarb (Diaethyldithiocarbamat) behandelt wurden. Patient I und II, bei denen die Autoren aufgrund des Tl-Urinspiegels eine ernsthafte Intoxikation annehmen mußten, wurden mit Dithiocarb i.v., 25 mg/kg pro Tag in 500 ml Plasmaglukose alle 4 Stunden an 2 aufeinanderfolgenden Tagen therapiert. Danach wurde 2 Tage ausgesetzt, dann wieder 2 Tage behandelt. Unter Einfluß von Dithiocarb nahm die Thalliumausscheidung im Urin deutlich zu. (Abb. 52 und 53)

Patient III und IV hatten eine leichtere Thalliumintoxikation. Sie wurden mit Dithiocarb peroral in einer Dosierung von 30 mg/kg pro Tag, verteilt auf 4 Dosen, behandelt. Bei jeder Dosis wurden außerdem 600 mg Na-bicarbonat in 200 ml Wasser gegeben. Wie Abb. 54 zeigt, war der Einfluß dieser Behandlung auf die Thalliumausscheidung durch den Urin gering, dennoch zeigte sich eine Besserung der neurologischen Befunde.

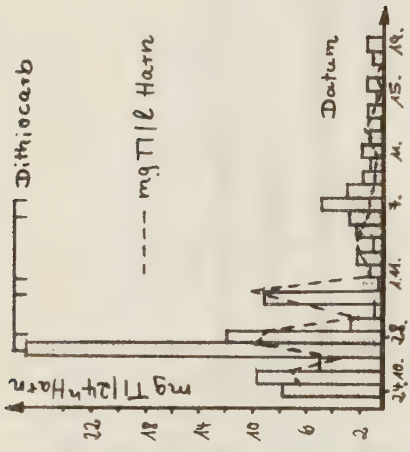


Abb. 53

Verlauf der Tl-ausscheidung unter Gaben v. Dithiocarb bei Pat. II (Kamerbeek et.al. 1970)

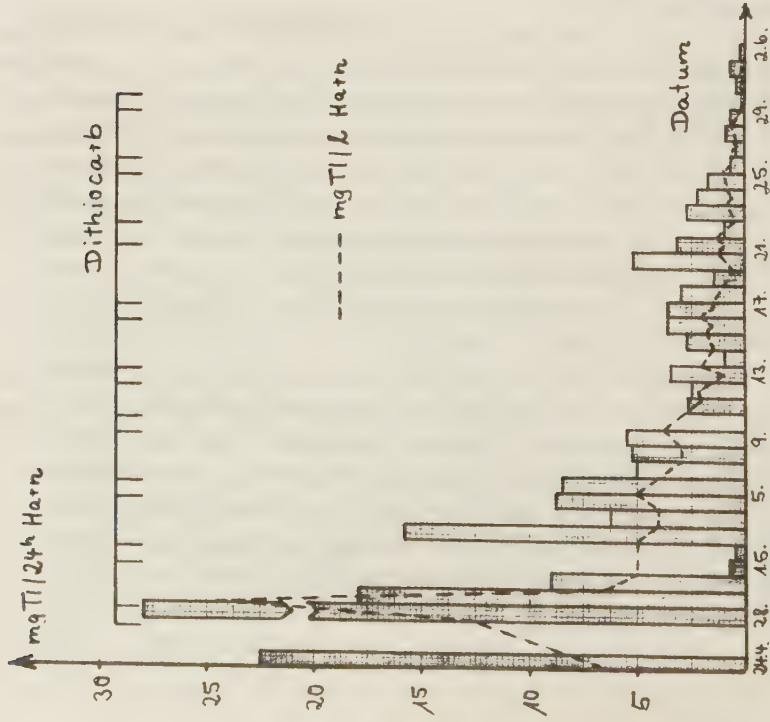


Abb. 52 Verlauf der Tl-Ausscheidung im Urin unter der Behandlung mit Dithiocarb bei Pat. I (Kamerbeek et.al. 1970)

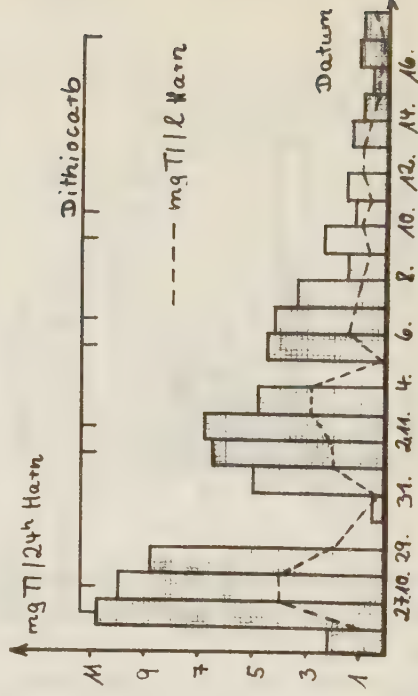


Abb. 54 Einfluß von Dithiocarb

auf die Tl-Ausscheidung. des Pat. III (Kamerbeek et.al. 1970)

Die Patienten, die mit Dithiocarb i.v. behandelt wurden, bekamen auch Aktivkohle verabreicht. Patient I, der einen bedenklichen Zustand gezeigt hatte, verstarb mehrere Wochen nach Beendigung der Therapie an einem septischen Schock. Patient II und IV wurden mit neurologischen Resterscheinungen, Patient III geheilt entlassen.

C. Behandlung mittels extrakorporaler Hämodialyse

B r i t t i n g e r et. al. (1970) berichteten von einem Fall schwerer Tl-Vergiftung, der erfolgreich mittels extrakorporaler Hämodialyse behandelt wurde.

Eine 26-jährige Frau (52,8 kg), Epileptikerin, hatte in suicidal Absicht am Morgen des 30.8.1968 10 Tabletten Luminal à 0,1 g und 1 Tube Zelio-Paste, also 30 g mit einem Thalliumgehalt von 750 mg eingenommen. Die Klinikeinweisung erfolgte am 1.9.1968 gegen 19 Uhr; 57 Stunden nach der Giftaufnahme. Zunächst war nur die Luminaleinnahme bekannt gewesen; auf eine Magenspülung wurde verzichtet. Erst 4 Tage nach der Giftaufnahme berichtete die Patientin von der Tl-Einnahme; 86 Stunden nach der Giftaufnahme begann man mit der Hämodialyse. Die Patientin wurde während der folgenden 7 Tage insgesamt 121 1/2 Stunden lang hämodialysiert. Die zusätzlichen therapeutischen Maßnahmen bestanden in Gaben von Strophantin, Valium, Dolantin, Zeverin, Vitaminen, Lasix, Prostigmin, Rizinusöl, Natriumthiosulfat 40 %, Humanalbumin, unter Substitution der Elektrolyte, 4 Darmspülungen/Tag durch hohe Kochsalzeinläufe, Trinkmengen von 1-2 Litern einer 5-10 %igen Lävuloseinfusion /24 Std.. Die tägliche Harnmenge betrug gleichzeitig durchschnittlich 17,6 l, das waren während der einen Woche 123,5 l.

Die Tl-Bestimmungen im Harn und im Dialysat wurden mit Emissions-spektralanalyse durchgeführt. Wie die Autoren schreiben, betrug der Tl-Gehalt mehrerer Urinproben zwischen 975 γ und 3100 γ , berechnet auf 123,5 l Harn wurden also in einer Woche 158,7 mg Tl eliminiert.

Während der Behandlung wurden 3645 l Dialysat verbraucht. Die zur Tl-Bestimmung entnommenen Proben ergaben einen Tl-Gehalt von 300 γ , 25 γ und 13 γ /1 Spüllösung. Daraus errechneten die Autoren eine eliminierte Tl-Gesamtmenge von mindestens 222,8 mg. Das wären also 40,3 % mehr als durch die gleichzeitige diuretische Therapie. (Abb. 55)

Insgesamt wurden also 381,5 mg Tl eliminiert, das wären 50,8 % der eingenommenen Menge.

Die Patientin wurde nach zweimonatiger Klinikbehandlung in gutem AZ entlassen.

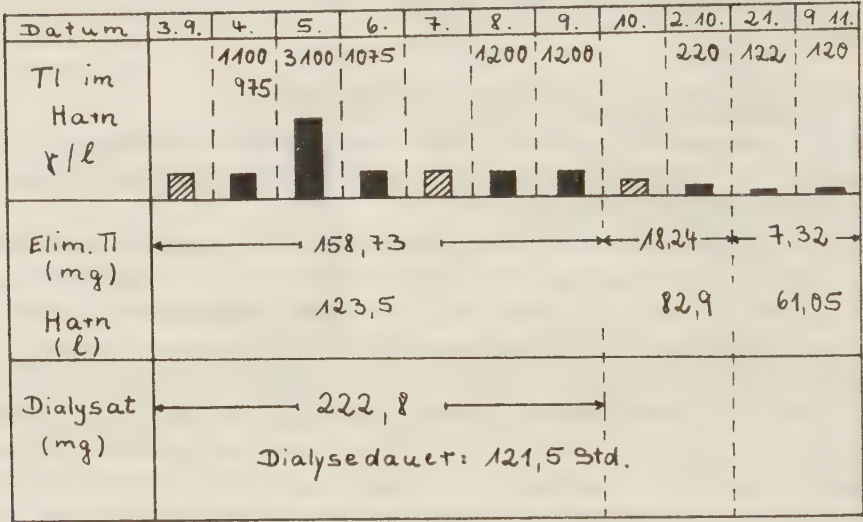


Abb. 55 Tl-Elimination durch Urin und Dialysat (Brittinger et.al. 1970)

Einen weiteren Fall von Tl-Vergiftung, erfolgreich mit extrakorporaler Hämodialyse behandelt, beschrieben P i a z o l o et. al. (1971).

Ein 16jähriges Mädchen hatte am 9.3.1970, gegen 10 Uhr in suicidalen Absicht eine nicht genau bekannte Menge Zelio-Körner, vermutlich aber etwa 0,5 g Tl-sulfat, und außerdem einige Castrix-Körner, ein aminodiazinhaltiges Präparat, eingenommen. Am gleichen Tage, gegen 15 Uhr erfolgte Klinikeinweisung und Magenspülung mit anschließender Instillation von 100 ml einer 1 %igen Natriumjodid-Lösung. Zwei Stunden später wurde die Prozedur wiederholt und zusätzlich Rizinusöl und Carbo medicinalis verabreicht. Gegen 20 Uhr, also 10 Stunden nach Giftaufnahme wurde mit der extrakorporalen Hämodialyse begonnen. Gleichzeitig wurden Rheomacrodex und gegen 2 Uhr Mannitlösung und Furosemid bei ständiger Elektrolytkontrolle infundiert.

Die Dialyse wurde 5 1/2 Std. durchgeführt. Der Tl-Gehalt des Serums wurde von 88,5 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ auf 17,0 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ gesenkt; im Dialysat konnten 16,26 mg Tl nachgewiesen werden. Im Urin der 24-Stunden-Sammelperiode, die sich der Hämodialyse anschloß, fanden die Autoren unter forcierter Diurese 8,96 mg Tl. Insgesamt wurden bei der Patientin in den ersten 39 1/2 Stunden nach der Giftaufnahme 25,22 mg Tl eliminiert. Durch die Dialyse wurden in diesem Fall 44 % mehr Tl aus dem Organismus entfernt als durch die anschließende Diurese in 24 Stunden.

P i a z o l o et. al. (1971) geben folgende Gründe zur Befürwortung der Hämodialyse bei der Tl-Vergiftung an:

1. Tl-sulfat sei infolge seiner Molekülgröße dialysabel, habe eine Clearance, die in der Größenordnung der Kreatinin-Clearance liege.
2. Tl-sulfat sei in H_2O frei löslich. Es bestehe ein Fließgleichgewicht zwischen dem Plasma und den anderen Körperflüssigkeiten.
3. Die durch die Hämodialyse entfernte Giftmenge bildete einen beträchtlichen Anteil an der Gesamtelimination des betreffenden Giftes.

Letztlich verweisen die Autoren auf H e r m s (1966) und M a h e r und S c h r e i n e r (1965), die ebenfalls die Behandlung exogener Vergiftungen mittels extrakorporaler Hämodialyse befürworten.

VII. Die letale Thalliumvergiftung

=====

A. In Nieren und Harn gefundene Thalliumwerte

Autor	aufg. Tl-Menge	Verg.Dauer b.Ex.	Tl-Gehalt d.Nieren	Tl-Gehalt d.Harns	Best.- Meth.
v.Itallie u.Bijlsma (1928)	2,5 g Tl-acet.	nicht an- gegeben.	1,26 mg %	-	-
Fridli (1933)	ca.2,5 g Tl-acet.	3 Tg.nach Giftaufn.	1,28 mg %	3,9 mg %	Thallojo- didfällg. n.Fridli
	900 mg Tl-acet.	6 Tg.nach Giftaufn.	9,3 mg %	-	Thallojo- didfällg. n.Fridli
Goroncy u. Berg (1933)	unbed.	2 Tg.nach Giftaufn.	1,3 mg %	-	spektro- gr.
Schneider (1935)	ca.2,54 g Tl	14 Tg. n. Giftaufn.	-	1 mg Tl- sulf. /160 ml	-
Steidle (1939)	ca.1,12 g Tl	am 18.Krhts. Tg.	0,73 mg %	-	-
Saar (1943)	unbek.	6.Krhts.-Tg	0,8 mg %	-	-
	unbek.	8." "	0,77 mg %	-	-
	unbek.	2.Tg.nach Klin.Aufn.	Spuren / 100 g	-	-
	unbek.	wg.Haarausf 25.Krhts. Tg.	Gewebe Spuren / 100 g	-	-
Loos u. Timpermann (1959)	unbek.	25.Krhts. Tg.	11,48 mg %	-	polarogr.
Domnitz (1960)	unbek.	8 Tg. n. Giftaufn.	7,3 mg %	-	-
		am 7.Tg.n. Klin.Aufn.	2,64 mg %	-	-
Grunfeld (1964)	ca.2,5 g Tl	4 Tg. n. Giftaufn.	5,9	-	-
Smith u. Doherty (1964)	unbek.	ca.14 Tg. n.Vergift.	7,8	-	-
Weinig u. Schmidt (1966)	unbek.	ca.11 Wo. n. 1.Gift- aufn.	0,8 mg %	0,46 mg %	n.Geilman
	unbek.	ca. 10 Wo. n.Giftaufn.	0,865 mg %	-	n.Weinig
			2,8 mg %	-	n.Geilman
Gefel et.al (1970)	unbek.	10 Tg. n. Klin.Aufn.	2,88 mg %	-	n.Weinig
			0,2 mg %	-	-

Tab. 54 Tl-Gehalt von Nieren und Harn bei der letalen Tl-Vergiftung

Erstaunlicherweise war bei dem von Grunfeld (1964) beschriebenen Fall der Thalliumgehalt der Niere im Gegensatz zu dem der anderen Organe außerordentlich gering. Diese Tatsache steht im Widerspruch zu den Beobachtungen mehrerer anderer Autoren.

B. Makroskopische und mikroskopische Veränderungen in den Nieren

Im folgenden Kapitel wurden die wichtigsten Aussagen einzelner Autoren über die Befunde bei der pathologischen und histologischen Untersuchung der Nieren bei Tl-Intoxikationen mit letalem Ausgang zusammengestellt.

H a b e r d a (1928):

30 J. ♂ - ca. 1,5 g Tl-sulf. über mehrere Tage- Obduktion 1 Monat p.Ex.let.

Makroskop.: Nieren vergrößert, schwer, stark durchfeuchtet, Rinde etwas bleich, glatte Oberfläche.

Mikroskop.: Keine Angaben

M e r k e l (1929): 12 J. Kind (42,5 kg)- 7x 1/3 Tbl. Tl-acet.
(insgesamt 0,233 g)- Ex.let.

am 13.Tg. nach Behandlungsbeginn

10 J. Kind (24,5 kg)- 5x 1/3 Tbl. Tl-acet.
(insgesamt 0,1665 g)- Ex.let.
14 Tage nach Behandlungsbeginn

11 J. Kind (37 kg)- 6x 1/3 Tbl. Tl-acet.
(insgesamt 0,2 g)- Ex.let.

17 Tg. n.Behandlungsbeginn

Die Sektion bei allen 3 Kindern erfolgte unmittelbar p. ex. let.

Makroskop.: Keine Veränderungen.

Mikroskop.: Keine pathologischen Befunde, Glomeruli und Interstitien unauffällig.

L y n c h und S c o v e l l (1930):

7 J. ♂ - 36 g Tl-acet. Lösung (irrtümlich 10-fache der Dosis)- Ex.let.
ca. 22 Stunden nach Behandlungsbeginn

Makroskop.: Nieren stark blutüberfüllt

Mikroskop.: Intensive Schlängelung der Kapillaren, Schwellung der Glomeruli, Verfettung in den Zellen der aufsteigenden Henle'schen Schleifen, trübe Schwellung und Nekrosen in den Zellen der Tubuli contorti.

10 J. ♂ - 39 g Tl-acet. Lösung (genau wie oben)- Ex.let. ca. 23 Std. nach Behandlungsbeginn

Makroskop. und mikroskop. Befund der Nieren lag zwischen dem der beiden anderen Kinder.

5 J. ♂ - 28 g Tl-acet.Lösung (genau wie oben)- Ex.let. ca. 5 Tg. nach Behandlungsbeginn

Makroskop.: Niere weniger blutüberfüllt.

Mikroskop.: Zellen der Henle'schen Schleifen zeigten stärkere Verfettung, auffällige Karyolyse in den Tub. contorti-Zellen

Gorony und Berg (1933):

39 J. ♂ - unbekannt- Ex.let. 3 Tage
nach Klinikaufnahme
(6 Tg. Obduktion)

Makroskop.: Starke Blutüberfüllung in Mark und Rinde.

Mikroskop.: Starke Schlängelung der Rindenkapillaren, kleine Blutungen im Mark, den Glomeruli und im Bereich der Tubuli contorti, in den letzteren auch nekrotische Partien.

Schneider (1935):

25 J. ♀ - ca. 2,54 g Tl in H₂O (innerhalb 2 Tg.)- Ex.let. ca.
14 Tg n. Vergiftung

Makroskop.: Nieren weich, blaßgelb bis rötlich, Oberfläche glatt.

Mikroskop.: mäßige fette Entartung.

Böhmer (1938):

♂ - 1,214 g Tl (innerhalb von 4 Wochen)- Ex.let. ca. 55 Tg.
n. Vergiftung

Makroskop.: Hyperämie

Mikroskop.: Wenige punktförmige Blutungen in die Rinde

Steidle (1939):

17 J. ♀ - 2x 1 Tube ZP- Ex let. ca.
18 Tg. n. Vergiftung

Makroskop.: Stauungserscheinungen.

Mikroskop.: Ebenso.

Moeschlin et. al. (1942):

21 J. ♀ - ca. 1,0 g Tl-sulf.- Ex.let.
24 Tg. n. Vergiftung

Makroskop.: Nierenkapsel schwer abziehbar, sonst unauffällig.

Mikroskop.: Glomeruli mäßig blutreich, in den Hauptstücken große Zellen, Protoplasma homog., in den Lumina spärlich feinfädige eosinoph. Massen. Glomeruli, Interstitien und intertub. Kapillare unauffällig

Saar (1942):

5 Fälle - unbekannt- Ex.let. ca. nach 6, 7, 18 und 25 Tg.

Makroskop.: Starke Hyperämie, besonders im Markbereich

Mikroskop.: Punktförmige Blutung in Rinde, trübe Schwellung der Tub. contort.- Epithelien partiel. Nekrosen einzel. Glomeruli, deutl. Kernfarbbark.

I l l c h m a n n - C h r i s t (1953):

11 Mo. - ca. 3 Teel. Thallan- Ex.let.
2 Tg. n. Erkrankung

Makroskop.: -

Mikroskop.: Fettfreie schaumige Aufhellung und vakuöle Entartung des Zytoplasmas, Desmolyse der Zellen.

3 1/2 J. ♂ ca. 1,048 g Tl (10-fache der normalen Dosis)- Ex.let. 4 Tg. nach Erkrankung

Makroskop.: -

Mikroskop.: Bild einer verkalkenden tubul. Nephrose.

12 J. ♂ reichlich ZK- Ex.let. 1 Tg. nach Erkrankung

Makroskop.: -

Mikroskop.: Ebenfalls Bild einer verkalkenden tubul. Nephrose bis zu Zellauflösung und laminärer Dissektion reichende Epith. Veränderungen. zahlreiche intrakapill. Fibrinthromben in den Glomeruli.

D o m n i t z (1960):

64 J. ♂ unbekannt- Ex.let. 7 Tg. nach
Klinikeinweisung

Makroskop.: -

Mikroskop.: Interstitielles Oedem, Epithelschwund der Tubuli, corticale Ischämie, Schwermetalleinschl.

S m i t h u n d D o h e r t y (1964):

18 J. ♂ unbekannt- Ex.let. ca. 14 Tg.
nach Vergiftung

Makroskop.: -

Mikroskop.: Akute tubuläre Nekrosen und interstitielles Oedem.

W e i n i g u n d S c h m i d t (1966):

34 J. ♂ unbekannt- Ex.let. ca. 11 Wo.
nach Giftaufn. (sof. Obduktion)

Makroskop.: Keine Aussagen

Mikroskop.: Glomerulitis, tubul. Degeneration

70 J. ♀ unbekannt- Ex.let. ca. 10 Wo. n.
1. Giftaufnahme (Obduktion ca.
14 Tg. p.m.)

Makroskop.: keine Aussagen

Mikroskop.: Blutgefäße stark gefüllt, Blutaustritte unter d. Kapsel, mäßige interstitielle Entzündung

VIII. Diskussion

=====

In vorliegender Arbeit sollten die Literaturangaben über die Thalliumausscheidung verglichen und die bisherigen Erfahrungen über eine beschleunigte Elimination durch Komplexbildner erörtert werden. Weiterhin sollten die Angaben über die Schädigung der Niere durch Thallium zusammengestellt werden.

Thallium wurde Ende des 19. Jahrhunderts als Therapeutikum bei Favus, Mikrosporie und Trichophytie verwendet. Es fand auch Eingang zur Behandlung der Syphilis, des Krebses, der Ruhr, der Gicht, der Gonorrhoe und zur Beseitigung des Nachtschweißes von Phthisikern.

In neuerer Zeit werden Thalliumsalze als Schädlingsbekämpfungsmittel, insbesondere zur Bekämpfung von Ratten eingesetzt.

Thallium ist ein regelmäßig vorhandenes Spurenelement. WEINIG und ZINK (1967) ermittelten die normalen Thalliumwerte des menschlichen Körpers. Die gefundenen Werte liegen zwischen 0,15-15,8 ng/g.

Schon 1928 beschäftigte sich BUSCHE im Tierexperiment mit der Thalliumvergiftung. METZNER (1938) fand bei Ratten, daß nach 30 Tagen 86% des aufgenommenen Thalliums ausgeschieden waren, und zwar 72% im Urin und 14% im Stuhl. LUND (1956) stellte fest, daß nur 26,4% im Urin und 51,4% im Stuhl ausgeschieden wurden.

Zahlreiche Autoren untersuchten den Einfluß von Komplexbildnern wie BAL, Natriumthiosulfat, Diamox, Methionin, Cystin u.a. auf die Thalliumausscheidung. Hierbei ergab sich, daß durch die genannten Stoffe die Thalliumausscheidung über die Niere nicht erhöht wird. Stuhlproben wurden hier nicht untersucht.

Bei dem Ionenaustauscher Preußisch Blau war eine deutlich geringere Toxizität feststellbar. Die Thalliumausscheidung im Urin war zwar verringert, die des Stuhls jedoch stark erhöht.

Viele Autoren haben den Einfluß von Komplexbildnern bei thalliumvergifteten Menschen untersucht. Es ergaben sich sehr widersprüchliche Ergebnisse. Die Thalliumausscheidung über den Darm wurde kaum erörtert.

Bei akuten Thalliumvergiftungen waren in der Mehrzahl der Fälle Veränderungen im Nierenparenchym nachweisbar. Sie betrafen vorwiegend das tubuläre System. Die Veränderungen reichten von den Zeichen einer trüben Schwellung, über Epithelverfettungen bis zu Zellauflösungen und partiellen Nekrosen. In einem Fall wurden auch partielle Nekrosen einzelner Glomeruli festgestellt. Ein klarer Zusammenhang zwischen der Ausprägung von Parenchymschäden und der Zeitdauer zwischen Vergiftung und Tod ließ sich aus den Befunden nicht nachweisen. Die Ergebnisse stehen im Einklang mit den im Kapitel IV D beschriebenen elektronen- und lichtmikroskopischen Untersuchungen bei tierexperimentellen Thalliumvergiftungen von Warmblütern.

IX. Zusammenfassung

=====

Es werden die Untersuchungsergebnisse über die Thalliumausscheidung im Harn bei der Thalliumvergiftung aus der Literatur (1926 - 1971) zusammengestellt; und zwar sowohl im Tierversuch als auch bei der menschlichen Vergiftung. Besondere Berücksichtigung finden die Angaben der Autoren zu den Ausscheidungswerten unter Einfluß der jeweiligen Therapie.

Außerdem werden die Aussagen der Autoren über die pathologischen Veränderungen an den Nieren und über die Thalliumkonzentrationen im Nierengewebe bei der letalen Intoxikation aufgezeichnet.

X. Literaturverzeichnis

=====

1. Albahary,C.,R.Truhaut u. C.Boudene

Inefficacite du versenate de calcium disodique (EDTA calcique)
dans un cas d'intoxication volontaire par le thallium
Ann.Med.Leg. 38, 245-8 (1958)

2. Andre,T.,S.Ullberg and G.Winquist

The accumulation and retention of thallium in tissues of the
mouse.
Acta pharm.Kbh. 16,229-34 (1960)
Zitat nach Arnold et.al. (1964)

3. Arnold,W.,J.J.Herzberg,E.Ludwig und H.Sturde

Die Dynamik des Haarausfalls bei der Thalliumvergiftung.
Arch.klin.u.exp.Dermat. 218,396-414 (1964)

4. Astolfi,E.y J.Monserrat

Intoxicaciones por talio en pediatria
Revista chilena de Pediatria 35,208-11 (1964)

5. Barclay,R.K.,W.C.Peacock and D.A.Karnofsky

Distribution and excretion of thallium.
Pharm.Exp.Therap. 107,178 (1953)

6. Bendl,B.J.

Thallium poisoning.Report of a case successfully treated with
Dithizone.
Arch.Derm. 100,443 (1969)

7. Böhme,D.

Über wiederholte Thalliumvergiftungen.
Diss.1941, Leipzig

8. Böhmer,K.

Kriminelle Thalliumvergiftung.
Zschr.ger.Med.Bd.30,146-50 (1938)

9. Bohnenkamp,H.

Die Thalliumvergiftung.
Neue Dt.Klinik 14,472 (1937)

10. Brennecke,H.

Über zwei Fälle von Thalliumvergiftung.
Med.Klinik 1935 II, 1494-9

11. Brezina,Zd.u.J.Ustupka

Ein Beitrag zur Thalliumvergiftung im Kindesalter.
Kinderärztl.Praxis 35,79-82 (1967)

12. Brittinger, W.D., M. Strauch, A. Schwarzbeck, W. Huber, G.E.v. Henning,
G. Wilke und T. Haag
Erfolgreiche Hämodialysebehandlung einer schweren Thallium-
intoxikation.
Therapiewoche, Heft 7, 288-90 (1970)
13. Brumm, G.
Beitrag zur Klinik der Thalliumvergiftung.
Münchn.med.Wschr. 1938 II, 1024-7
14. Buelens, L.
Thallium poisoning.
Belg.Tijdschr.v.Geneesk. 17, 793-7 (1961)
15. Buschke, A.
Weitere Beobachtungen über die physiologische Wirkung des
Thallium.
Dt.Med.Wschr. Bd.4, 161-3 (1911)
16. Buschke, A.
Über gewerbliche Thalliumvergiftungen.
Med.Klinik 1928 II, 1042-4
17. Buschke, A. und B. Peiser
Die Wirkung des Thallium auf das endokrine System.
Klin.Wschr., 1, 995, (1922)
18. Buschke, A. und B. Peiser
Die biologische Wirkung und praktische Bedeutung des Thalliums.
Ger.med.Z., Bd. 19, 92-4 (1932)
19. Buschke, A., B. Peiser und E. Klopstock
Über einen Fall von akuter Thalliumvergiftung beim Menschen
nebst weiteren Beobachtungen bei der klinischen Verwendung
des Thalliums.
Dtsch.Med.Wschr. 52, 1550 (1926)
20. Chamberlain, P.H., W.B. Stavinoha, H. Davis, W.T. Kniker and T.C. Panos
Thallium poisoning.
Pediatrics 22, 1170 (1958)
21. Dal Collo, P.G.
Lesioni renali nell'avvelenamento acuto da tallio.
Sperimentale (Firenze) 78, 4/5 (1925)

22. Deutsch, J.

Zitat nach Stiefler (1936)
Klin. Wschr. 44, 2052 (1929)

23. Domnitz, J.

Thallium poisoning. A report of six cases.
Southern Med. J. 53, 590-3 (1960)

24. Dost, F. H.

Zitat nach Weinig und Schmidt (1962)
Der Blutspiegel. Thieme-Verlag, Leipzig 1953

25. Dowling, G. B.

Zitat nach Lynch and Scovell (1930)
Brit. Med. J., 1927, 11, 261

26. Dvorak, P.

Kolloidale Hexacyanoferrate als Antidote bei der Thallium-
vergiftung der Ratte.
Z. ges. exp. Med. 151, 89 (1969)

27. Edelmann, M.

Zitat nach Szayna (1962)
Pol. Tyg. Lek. 10, 465 (1955)

28. Edelmann, M. und T. Lipiec

Zitat nach Siegenthaler (1960)
Bull. acad. pol. sciences 3, 95 (1955)

29. Erbsloh, J.

Thallium-poisoning in the second half of pregnancy.
Arch. Toxicol. 18, 156-9 (1960)

30. Eschenauer, H. und R. Neeb

Beiträge zur analytischen Chemie des Weines.
IX. Mitt. Voltammetrische Bestimmung geringster Thalliumgehalte
im Wein.
Z. Lebensmitt.-Untersuch. 112, 275 (1960)

31. Fretwurst, F. und F. W. Lochmann

Akute Thalliumvergiftung.
Arch. Toxikol. 15, 327-33 (1954/55)

32. Frey, J. und M. Schlechter

s. unter Schlechter, M.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 193, 530-8 (1939)

33. Fridli, R.

Eine Thalliumvergiftung.
Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. 21, 461 (1933)

34. Gefel, A., M. Liron and W. Hirsch

Chronic thallium poisoning.
Israel J. Med. Sci. 6, 380-2 (1970)

35. Geilmann, W.

Zitat nach Fretwurst und Lochmann (1954/55)
Pharmazie 5, 531 (1950)

36. Geilmann, W., K. Beyermann, K.-H. Neeb und R. Neeb

Thallium, ein regelmäßig vorhandenes Spurenelement im tierischen und pflanzlichen Organismus.
Biochem. Z. 333, 62 (1960)

37. Gerauer, A.

Zur klinischen Therapie der Thalliumvergiftung.
Arch. Tox. 15, 171-8 (1955/56)

38. Gettler, A. O. und L. Weiss

Thallium poisoning.
Amer. J. clin. Path. 13, 322, 368, 422 (1943)

39. Ginsburg, H. M. and C. E. Nixon

Thallium poisoning, a preliminary report of eleven cases.
J. Amer. Med. Ass. 98, 1076-7 (1932)

40. Giovannini, S.

Zwei Fälle von Alopezie nach Gebrauch von Thalliumazetat.
Dermat. Zschr. 1899, 695

41. Goenechea, S. und K. Sellier

Über den natürlichen Thallium-Gehalt des menschlichen Körpers
Dt. Zschr. gerichtl. Med. 60, 135-41 (1967)

42. Goñoncy, C. und R. Berg

Über Thalliumvergiftung
Dt. Z. ges. gerichtl. Med. 20, 215 (1933)

43. Grosfeld, J.

Thallium poisoning.
Nederl. Tijdschr. v. Geneesk. 106, 1432-6 (1962)

44. Grübel, W.

Selbstmord und Giftmord mit Rattengift.
Dt. med. Wschr. 1938 II, 1111-3

45. Grulee, C.G. and E.H. Clark

Thallototoxicosis in preschool nursery: report of four cases.
Amer. J. Dis. Child. 81, 47 (1951)

46. Grunfeld, O.

Thallium-poisoning, treated with BAL.
New Engl. J. Med. 269, 1138-40 (Boston, Nov. 1963)

47. Grunfeld, O.

Thallium poisoning.
Arch. Intern. Med. 114, 132-8 (Chicago, Juli 1964)

48. Guttmann, M., H. Hecht und H. Langecker

Zitat nach Stiefler (1936)
Klin. Wschr. Nr. 24, 1149 (1931)

49. Haberda, A.

Giftmord durch Thallium.
Beitr. gerichtl. Med. Bd. 7, 1-9 (1928)

50. Haberda, A.

Gewerbliche Thalliumvergiftung.
Wien. med. Wschr. Jg. 78, 16, 506-8 (1928)

51. Haddock

Zitat nach Barclay et. al. (1953)

52. Heinichen, W.

Zitat nach Stiefler (1936)
Münch. med. Wschr. Nr. 37, 1609 (1930)

53. Henning, K.

Zur Entgiftung des Thalliums.
Z. ges. Inn. Med. 15, 348-51 (1960)

54. Hermann, M. and K. Bensch

Light and electron microscopic studies of acute and chronic
thallium intoxication in rats.
Toxicol. appl. Pharm. 10, 199-222 (1967)

55. Herms, W.

Zitat nach Piazzolo et. al. (1971)
Dtsch. med. Wschr. 91, 2007 (1966)

56. Heydlauf, H.

KFK-Report 875 (1968)
Ferricyanoferrat, ein wirkungsvolles Antidot der Thallium-
vergiftung.
Europ. J. Pharm. 6, 340 (1969)

57. Heyndrickx, A.

Etude toxicologique d'un cas d'empoisonnement aigu par raticide au thallium.
Ann.Méd.lég.34, 210 (1954), 35, 276 (1955)

58. Heyndrickx, A., A. De Leenheer and A. Vanheule

Toxicology and treatment of thallium poisoning by man.
J.Pharm.Belg.24, 347-56 (1969)

59. Illchmann-Christ, A.

Zur Pathologie der akuten Thalliumvergiftung.
36.Verhandlg.Dt.Ges.f.Path., 412-5 (1953)

60. Itallie, L. v. e U. G. Bijlsma

Zitat nach Heyndrickx (1954)
Amsterdam, Centen, 1928, p. 399

61. Johnson, W.

A case of Thallium poisoning during pregnancy.
Med.J.Austr.47, (2), 540-2 (1960)

62. Joszpa, O. u Br. Batko

Dwa przypadki ciezkiego zatrucia talem wyleczone tioacetamidem.
Pol.Tyg.Lek.12, 179 (1957)

63. Kamerbeek, H. H., A. N. P. van Heijst, A. G. Rauws en M. Ten Ham

Therapeutische problemen bij thalliumvergiftiging. Een klinische proefneming met diethyldithiocarbamaat.
Ned.T.Geneesk.114, 457-60 (1970)

64. Karkos, J.

Poisoning with thallium compounds.
Pol.Tyg.Lek.25, 413-6 (1970)

65. Kurnatowski, A. u P. Polakowski

Morfologiczne badania nerek w doswiadczalnym zatruciu talem leczonym ditizonem.
Patologia Polska, XVII, 4, 455 (1966)

66. Lapière, S. et E. Demey-Ponsart

Elimination de l'acetate de thallium - action du B.A.L.
Ann.derm.syph.79, 137 (1952)

67. Loos, H. and J. Timperman

A case of subacute thallium poisoning.
J.forensic.Med.6, 166 (1959)

68. Ludwig, E. und K. Ganner

Zur Klinik der Thalliumvergiftung.
Dt.Arch.klin.Med.176, 188 (1934)

69. Lund,A.

Distribution of thallium in the organism and its elimination.
Pharm.Tox.12,251 (1956)

70. Lynch,G.R.and J.M.S.Scovell

The toxicologie of Thallium.
Lancet 1930 II,1340-4

71. Maarseveen,A.van

A case of Thallium poisoning during pregnancy.
Ned.T.Verlosk.61,234 (1961)

72. Maher,J.F.and G.E.Schreiner

Zitat nach Piazzolo et.al. (1971)
Amer.Soc.artif.intern.Org.11,349 (1965)

73. Mahlo,E.

Über die Thalliumvergiftung.
Monatsschrift d.Psych.86,235-46 (1933)

74. Mason,B.

Zitat nach Weinig und Zink (1967)
Handbook of chemistry and physics.Cleveland-Ohio;
Chemical Rubber Publ.Co.1961

75. Mathews,J.and A.Anzarut

Thallium poisoning.
Canad.Med.Ass.J.99,72-5 (1968)

76. Merkel,H.

Über Todesfälle infolge therapeutischer Maßnahmen.
Ger.med.Zschr.Bd.13,237-49 (1929)

77. Metzner,K.A.

Thallium-Intoxikation.
Diss.1938,Med.Univ.Poliklinik,Frankfurt/M.

78. Moeschlin,S.

Thallium poisoning.
Klinik u.Therapie d.Vergiftungen,Stuttgart,
Georg Thieme Verlag,pp.38-56 (1956)

79. Moeschlin,S.,S.H.Zollinger und F.Lüthy

Beitrag zur Klinik und Pathologie der Thalliumvergiftung.
Dt.Arch.klin.Med.189,181-213 (1942)

80. Mrozikilwicz, A. u W. Widy

O odtruwajacym działaniu chelatonu i innych najczesciej
uzywanych srodkow leczniczych w zatruciu talem.
Adr.: Poznan, ul. Fredry 10, Zaklad Farmakologii AM (1962)

81. Munch, J. C.

The toxicity of thallium sulfate.
J. Amer. Pharm. Ass. 17, 1086-93 (1928)

82. Munch, J. C.

Human thallitoxicosis.
J. A. M. A. 102, 1929 (1934)

83. Nametkin, S. S. und N. Melnikow

Zitat nach Fretwurst u. Lochmann (1955)
Z. anal. Chem. 98, 415 (1934)

84. Noirfalise, A., R. Versie et C. Heusghem

L'intoxication thallique et ses antidotes.
Ann. Biol. clin. 24, 5-6, 717-25 (1966)

85. Ormerod, M. J.

Pharmacological and toxicological aspects of thallium.
Canad. Med. Ass. J. 19, 663-5 (1928)

86. Papp, J. P., P. C. Gay, V. N. Dodson and H. M. Pollard

Potassium chloride treatment in thallotoxicosis.
Ann. Intern. Med. 71, 119-23 (1969)

87. Pflegel, H.

Ein Fall von Thalliumvergiftung, Selbstmordversuch mit
Rattengift.
Dt. med. Wschr. 1936 II, 1507-8

88. Piazolo, P., H. E. Franz, W. Brech, D. Walb und G. Wilk

Behandlung der Thalliumvergiftung mit der Hämodialyse.
Dt. Med. Wschr. 29, 1217-22 (1971)

89. Proszt, J.

Zitat nach Fretwurst u. Lochmann (1955)
Z. anal. Chem. 73, 401 (1929)

90. Reibschaid, S., S. Stella en M. de Padua Vilela

Intoxicacao por talio.
Hospital 70, 715-24 (Rio de Janeiro, Sept. 1966)

91. Richet, C.

Zitat nach Ormerod (1928)
Comptes rend. de la soc. de biol. 1899, i, 252

92. Roche, L., J. Motin, J. Demiaux, M. Jeannerod et J. Pellet
Intoxication aigue par le sulfate de thallium.
Lyon Medical 212, 71-5 (1964)
93. Rodermund, O. E., S. Goenechea und K. Sellier
Beitrag zur Ausscheidung von Thallium im Urin nach sub-
letaler Vergiftung.
Zschr. Haut-Geschl. Krht. 44, 12:425-32 (1969)
94. Rube und Hendricks
Gewerbliche Thalliumvergiftung.
Med. Welt 1, 733 (1927)
95. Rusznayak, I.
On some potassium-like qualities of the thall-ion.
Experimentia 24, 809-10 (1968)
96. Saar, H.
Thallium-Vergiftung.
Sig. Verg. Fäll. 13, 3, 67 (1943/44)
97. Sabouraud, R.
Zitat nach Ormerod (1928)
Rev. Int. Med. 23, 322 (1912)
98. Schaposnik, F., R. R. Rodriguez, S. Melli en F. Iturriza
Experimental thallotoxicosis.
Prensa Medica Argent. 46, 918-23 (1959)
99. Schedifka, R.
Beitrag zur akuten Thalliumvergiftung.
Dt. Ges. Wes. 18, 588-93 (1963)
100. Schedifka, R.
Die Thalliumvergiftung.
Hippokrates 40, 55-60 (1969)
101. Schee
Zitat nach Schneider (1935)
Beitr. ger. Med. Bd. 7, (1928)
102. Schenk, E.
Über die Thalliumvergiftung.
Dt. med. Wschr. 1939 I, 643-4
103. Schlechter, M.
Experimentelle Untersuchungen über die Ausscheidungsgröße
des Thallium in verschiedene Körperflüssigkeiten.
Diss. 1938, Med. Univ. Klinik, Freiburg i. B.

104. Schürmeyer, E. und G.W. Schimmelpfennig
Beobachtung schwerer Leberschäden bei der Thalliumvergiftung.
Arch.Tox. 19, 65-8 (1961)
105. Selye, H., M. Cantin and G. Gentile
Effect of various electrolyts upon Thallium-intoxication.
Chemotherapia 4, 1-2 (1962)
106. Shaw, D.M.
Zitat nach Weinig und Zink (1967)
Geochim. et cosmochim. Acta 2, 118 (London, 1952)
107. Siegenthaler, P.
Der antitoxische Effekt verschiedener Substanzen bei der
experimentellen Thalliumvergiftung.
Praxis 49, 633-5 (1960)
108. Smith, D.H. and R.A. Doherty
Thallitoxicosis: report of three cases in Massachusetts.
Pediatrics 34, 480-90 (1964)
109. Starkenstein, E. und H. Langecker
H. Fühners Slg. v. Vergiftungsfällen, Bd. Va, 117 (1934)
110. Steidle, H.
Thallium, das neue Mord- und Selbstmordgift.
Med. Welt 1939, 77 - Ref. Dt. Z. ges. ger. Med. 33, 135 (1941)
111. Steinberg, H.J.
Accidental Thallium poisoning in adults.
Southern Med. J. 54, 6-9 (1961)
112. Stiefler, G.
Über Thallium-Vergiftung.
Wien. klin. Wschr. 1936 I, 486-91
113. Suzuki, T.
Zitat nach Dal Collo (1925)
Zur Morphologie der Nierensekretion. Fischer, Jena (1912)
114. Szayna, Z.
On the problem of the use of thioacetamide in cases of
thallium poisoning.
Pol. Tyg. Lek. 17, 261-2 (1962)

115. Thiers, H., A. Badinand, J. Coudert, A. Boucherle, D. Colomb
et J. Fayolle

Elimination comparee du thallium chez des sujets soumis
ou non a l'action d'un chelateur (E.D.T.A. calcique)
Ann.Med.Leg.38, 261-9 (1958)

116. Thyresson, N.

Zitat nach Siegenthaler (1960)
Acta Derm.-Vener.31, 3 (1951)

117. Truhaut, R.

Zitat nach Weinig und Schmidt (1962)
Ann.Med.Leg.38, 189 (1958)

118. Versie, R., A. Deleixhe et M. Lapiere

Deux cas simultanes d'intoxication par le thallium.
Acta clin.Belg.18, 511-8 (1963)

119. Vuori, A.K.

Ein Fall von Thalliumvergiftung.
Nord.Med.Stockholm, 1941, 3565-7

120. Weinig, E.

Die polarographische Bestimmung des Thallium in Leichenteilen.
Dt.Z.ges.ger.Med.38, 199 (1943/44)

121. Weinig, E. und Gg. Schmidt

Über den Konzentrationsabfall des Thalliums im Harn bei
subletalen Vergiftungen am Menschen.
Beitr.ger.Med.Bd.22, 331-43 (1962)

122. Weinig, E. und Gg. Schmidt

Zur Verteilung des Thalliums im Organismus bei tödlichen
Thalliumvergiftungen.
Arch.Tox.21, 199-215 (1966)

123. Weinig, E. und P. Zink

Der Thalliumgehalt im menschlichen Organismus.
Arch.Tox.22, 255-74 (1967)

124. Widy, W.

Die Pigmentansammlungen in den Haarwurzeln bei Thallium-
vergiftungen.
Hautarzt 10, 216 (1959)

125. Widy, W.

Toksykologia talu.
Warszawa 1962

126. Zajdel, M.

Kliniczne spostrzeżenia nad stosowaniem tioacetamidu w
zatruciu talem.
Przegl. Lek. 6, 180 (1957)

127. Zinn, W.

Über die Vergiftung mit Thallium.
Diss. 1941, Berlin

An dieser Stelle bedanke ich mich herzlich bei
Herrn Prof. Dr. Dr. E. Weinig für die Überlassung
des Themas und für die Bereitstellung eines
Arbeitsplatzes in seinem Institut.

Herrn Dr. G. Machbert gilt mein besonderer
Dank für seine vielfältigen und wertvollen Anre-
gungen bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Lebenslauf

Am 14.6.1942 wurde ich als Tochter der Stenotypistin Erna Eckart in Bielschowitz/Oberschlesien geboren.

Von 1949 bis 1957 besuchte ich die Grundschule und von 1957 bis 1961 die Oberschule in Weißenfels/Saale, wo ich im Juni 1961 die Reifeprüfung ablegte. Nachdem ich am 3.7.1961 in die Bundesrepublik geflohen war, nahm ich von September 1961 bis März 1962 an einem Lehrgang zur Anerkennung des ostzonalen Abiturs am Staatlichen Gymnasium in Wuppertal teil und bestand im März 1962 die Zusatzprüfung.

Im Sommersemester 1962 begann ich das Studium der Medizin an der Universität Mainz. Nach sechs Semestern Studium in Mainz, einem Semester in Tübingen, wiederum einem Semester in Mainz, wechselte ich im Sommersemester 1966 zur Universität Erlangen-Nürnberg über, wo ich am 6.3.1968 das medizinische Staatsexamen bestand.

Vom 1.4.1968 bis 31.12.1969 war ich als Medizinalassistentin in der Chirurgie, der Inneren Medizin und der Gynäkologie im Krankenhaus Garmisch-Partenkirchen tätig. Vom 8.1.1970 bis 31.5.1971 arbeitete ich als Assistentin bei Prof. Niedner in der Chirurgischen Universitätsklinik Ulm und vom 1.6.1971 bis heute als wissenschaftliche Mitarbeiterin bei Prof. Knörr und Prof. Lauritzen an der Universitätsfrauenklinik Ulm.

